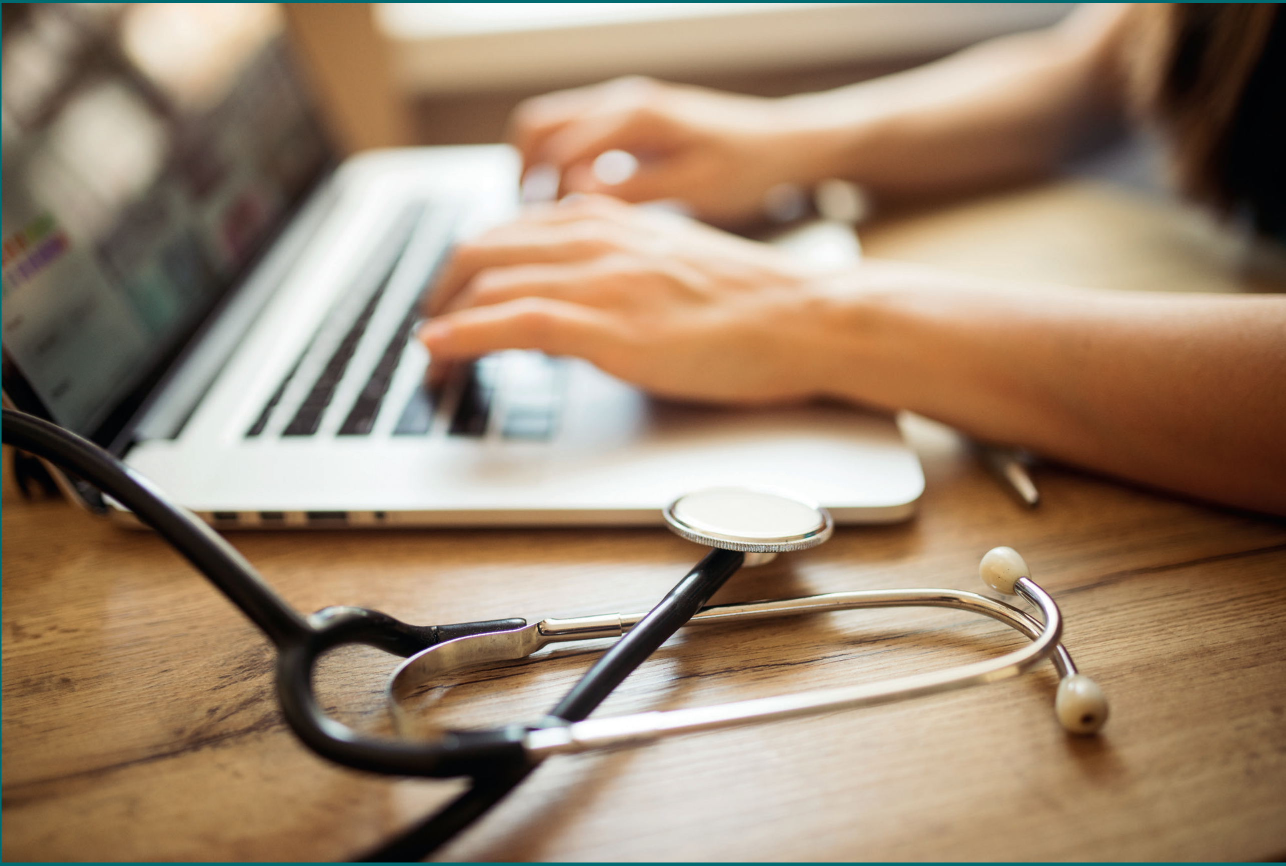
Cum laude

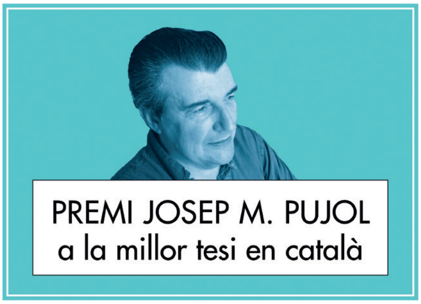


INFLUÈNCIA DE LES ALERTES DE SEGURETAT DE MEDICAMENTS SOBRE LA PRESCRIPCIÓ EN L'ÀMBIT DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA DE SALUT

Isabel Rosich Martí

[publicacions] urv

PREMI JOSEP M. PUJOL A MILLOR TESI ESCRITA EN CATALÀ



La tesi *Influència de les alertes de seguretat de medicaments sobre la prescripció en l'àmbit de l'atenció primària de salut* ha rebut el premi a la millor tesi escrita en català a la Universitat Rovira i Virgili en l'àmbit de les ciències experimentals i de la salut el 2022.

Els premis duen el nom de Josep M. Pujol i Sanmartín (1947-2012) en homenatge a aquest professor i investigador del Departament de Filologia Catalana de la Universitat. El seu àmbit de recerca es va centrar en l'escriptura tipogràfica, la literatura catalana medieval i el folklore.

INFLUÈNCIA DE LES ALERTES DE SEGURETAT DE MEDICAMENTS SOBRE LA PRESCRIPCIÓ EN L'ÀMBIT DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA DE SALUT

Isabel Rosich Martí

[publicacions] urv

Tarragona, 2023

Publicacions de la Universitat Rovira i Virgili
Av. Catalunya, 35 · 43002 Tarragona
Tel. 977 558 474 · publicacions@urv.cat
www.publicacions.urv.cat

1a edició: abril de 2023
ISBN (paper): 978-84-1365-078-4
ISBN (PDF): 978-84-1365-079-1

DOI: 10.17345/9788413650784
Dipòsi legal: T 407-2023

Cita el llibre.
Consulta el llibre a la nostra web.

Publicacions de la Universitat Rovira i Virgili és membre de la Unión de Editoriales Universitarias Españolas i de la Xarxa Vives, fet que garanteix la difusió i comercialització de les seves publicacions a nivell nacional i internacional.

Als que m'estimeu,
als que jo estimo,
a tots els amics.

Gràcies per tota la força, el suport, la paciència
i el temps que no us he dedicat.

Taula

Índex de taules

Índex de figures

Voldria agrair el suport i la col·laboració a totes aquelles persones que, d'alguna manera, m'han fet costat en les diverses etapes de redacció d'aquesta tesi, ja que sense cap d'elles aquest treball no hauria estat possible.

També vull donar les gràcies a tots els qui han contribuït de manera directa o indirecta en l'elaboració d'aquesta investigació.

Abreviacions

AEM	Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris
AINE	Antiinflamatoris no esteroidals
AP	Atenció primària
APEAS	Estudi APEAS. *Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud*
ARIMA	Model d'*autoregressive integrated moving average*
ATC	Codi ATC o Sistema de Classificació Química Anatomicoterapèutica (ATC: acrònim d'Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system)
BRA	Bloquejador de receptor d'angiotensina
BIFAP	Base de datos para la investigación farmacoeopidemiológica en atención primaria
CA	Comunitat autònoma
CatSalut	Servei Català de la Salut
CIM-10	Codi de classificació internacional de malalties (CIM), versió 10
CIP	Codi identificador personal
CLASS	Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study
Coxibs	Antiinflamatoris inhibidors selectius de l'enzim ciclooxigenasa-2
DDD	Dosi diària definida
DHD	Dosi diària definida cada mil habitants i dia
DHD_{dones}	Dosi diària definida cada mil dones i dia
EAM	Esdeveniments adversos a medicaments
EAP	Equip d'atenció primària

e-CAP	Sistema de registre mèdic electrònic de l'Institut de Salut de Catalunya
EM	Error de medicació
EMA	Agència Europea del Medicament
ENCePP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EQA	Estàndard de qualitat assistencial
EQPF	Estàndard de qualitat de prescripció farmacèutica
EUM	Estudis d'utilització de medicaments
FAP	Farmacèutic d'atenció primària
FT	Fitxa tècnica
FV	Farmacovigilància
GIS	Gestió i serveis
GPC	Guia pràctica clínica
GPC@	Guia pràctica clínica informatitzada
GT@	Guia terapèutica informatitzada
GVP	*Guideline on good pharmacovigilance practices*
HERS	*Heart and estrogen/progestin replacement study*
ICS	Institut Català de la Salut
IDIAPJGol	Institut Universitari de la Recerca en Atenció Primària de la Salut Jordi Gol i Gurina
IECA	Inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina
INF	Infermera
IT	Instrucció de treball
MARC	Llista de medicaments d'alt risc per a pacients crònics
OMS	Organització Mundial de la Salut
PEA	Prescripció electrònica assistida
PGR	Pla de gestió de riscos
PMR	Procediment de minimització de riscos
PRAC	Comitè Europeu per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància
RAM	Reacció adversa a medicaments
RCA	Registre Central d'Assegurats
RCV	Risc cardiovascular

RD	Reial decret
RG	Residència geriàtrica
SAP	Servei d'atenció primària
SEFV	Sistema Espanyol de Farmacovigilància
SEFV-H	Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'Ús Humà
SIDIAP	Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària
TG	Targeta groga
THS	Teràpia hormonal substitutiva
TIC	Tecnologies de la informació i comunicació
UE	Unió Europea
URM	Ús racional del medicament
VIGOR	*Vioxx and gastrointestinal outcomes research*
WHI	Women Health Initiative Investigators
WHO	World Health Organization

1. Introducció

Els medicaments constitueixen un dels principals recursos terapèutics del procés assistencial, ja que moltes de les intervencions preventives, així com la major part de les curatives, inclouen la utilització de medicaments com a procés intermedi per obtenir un objectiu de salut concret.

Per això, prevenir, minimitzar els riscos associats a l'ús dels medicaments, és un objectiu prioritari del sistema sanitari. Es tracta de promoure un ús més segur dels medicaments i alhora proporcionar millor qualitat de vida i assistencial als pacients.

Sabem que els assaigs clínics amb medicaments involucren un nombre reduït de pacients, són de curta durada i només avaluen poblacions de pacients restringides, excloent-ne la població pediàtrica, la geriàtrica i els pacients amb comorbiditats associades. Per això, aquests assaigs no reflecteixen ni prediuen els patrons d'ús dels medicaments i, molt menys, detecten la totalitat de les possibles reaccions adverses ocasionades pels medicaments.

En aquest sentit, les dades que generen els estudis farmacoepidemiològics poden contribuir a conèixer la prescripció i la selecció de medicaments en un àmbit concret. L'anàlisi d'aquestes dades ajuda a promoure l'ús racional dels medicaments, en proporcionar informació útil no disponible a partir dels assaigs clínics controlats (dades sobre patrons d'ús a llarg termini, així com dels seus efectes, eficàcia i toxicitat), i a permetre la planificació d'intervencions de millora tant en l'àmbit hospitalari com en el de l'atenció primària.

La seguretat és un punt rellevant, i per tant l'Organització Mundial de la Salut (OMS) situa els errors de medicació i les pràctiques insegures associades a l'ús dels medicaments com una de les principals causes de dany evitable en els sistemes de salut de tot el món (WHO, 2017).

Per aquest motiu, l'OMS va posar en marxa el març del 2017 el tercer repte mundial de seguretat del pacient, «Medicació sense mal», amb l'objectiu de reduir els esdeveniments adversos evitables per medicaments en un 50 %, en cinc anys (WHO, 2017).

Més recentment, el Marc estratègic del Global Pacient Safety Challenge (WHO, 2019) presenta els quatre punts d'acció següents: pacients i públic, professionals sanitaris, medicaments i sistemes, i pràctiques de medicació.

Addicionalment, es presenten tres àrees prioritàries (WHO, 2019) i els informes tècnics respectius, en els quals les actuacions de millora de la seguretat dels medicaments se centren: les transicions assistencials, la polimedicació inapropiada i les situacions d'alt risc. S'ha de remarcar que s'hi inclouen els medicaments d'alt risc i els pacients que són més vulnerables als errors de medicació, com són els pacients d'edat avançada i la població pediàtrica.

Aquestes àrees prioritàries estan associades a un risc elevat de produir-se errors que causin danys als pacients. Per això, si s'hi actua prioritàriament i eficaçment serà més factible reduir els esdeveniments adversos evitables relacionats amb els medicaments.

Cal destacar que aquestes àrees no són mútuament excloents. Per tant, molts pacients estaran exposats a un risc més alt d'esdeveniments adversos si són especialment vulnerables (nens o gent gran amb malaltia renal o hepàtica), estan polimedicats, reben medicaments d'alt risc i són atesos per diversos professionals i en diferents centres sanitaris. En conseqüència, les actuacions s'han de centrar, sobretot, en aquests pacients que tenen un risc més alt de patir esdeveniments adversos per la medicació.

Aquests informes també descriuen com es poden desenvolupar i implementar una sèrie d'estratègies sostenibles d'eficàcia demostrada per reduir els riscos.

Cal tenir en compte que tots els professionals hi estem implicats. Tots hem de fer el possible per a una prescripció segura dels medicaments i contribuir a disminuir-ne l'impacte de les reaccions adverses sobre la salut de la població.

Els farmacèutics clínics dins de l'àmbit de l'atenció primària, entre d'altres, poden contribuir dins de l'àrea de la gestió del coneixement, donant suport a la presa de decisions terapèutiques dels professionals sanitaris, basant-se en l'evidència científica actualitzada, contrastada i independent sobre medicaments.

Dins d'aquest context, ens centrarem en les activitats de farmacovigilància: la seguretat en l'ús dels medicaments, la gestió del risc, la implementació d'estratègies per minimitzar-los, així com l'avaluació de l'efectivitat de les intervencions dutes a terme.

1.1 Farmacoepidemiologia

El procés d'avaluació dels medicaments inclou tant la valoració dels seus beneficis i l'estudi dels seus riscos com l'estimació de l'impacte de la farmacoteràpia en la història natural de la malaltia en la societat. Tots aquests aspectes es poden analitzar a través de la farmacoepidemiologia (Gómez-Oliván, 2007; Figueiras, 2000).

La farmacoepidemiologia, originalment anomenada *epidemiologia del medicament*, i definida per l'OMS com «l'aplicació dels coneixements, mètodes i raonament epidemiològic a l'estudi dels efectes (benèfics i adversos) dels medicaments en poblacions humanes», descriu, explica i prediu l'efecte i l'ús de les diverses modalitats dels tractaments farmacològics en un temps, espai i població definits.

L'OMS defineix l'ús racional dels medicaments (URM) com el fet de prescriure el medicament apropiat per al pacient que ho necessiti, en la dosi i durada adequades, a un cost raonable, amb la informació necessària per al pacient i amb planificació del seguiment.

L'OMS, en la conferència d'experts sobre l'URM que va tenir lloc a Nairobi, Kènia, el 1985, va establir que, perquè hi hagi un URM, és necessari que es prescrigui el medicament apropiat, se'n disposi oportunament i a un preu assequible, que es dispensi en les condicions degudes i que s'administri en les dosis indicades als intervals adequats i durant el temps prescrit. El medicament apropiat ha de ser eficaç, de qualitat i de seguretat acceptable.

L'àmbit de la farmacovigilància s'ha desenvolupat amb l'objectiu de supervisar els medicaments contribuint al seu ús segur i racional mitjançant l'avaluació permanent dels seus riscos.

Per tot això, entenem la farmacoepidemiologia com una eina important per a l'ús racional dels medicaments i que aplica els mètodes epidemiològics per a l'estudi de l'ús clínic i els efectes dels medicaments en la població.

Gómez-Oliván (2007) apunta que el procés d'avaluació dels medicaments inclou:

1. La valoració dels beneficis dels fàrmacs.
2. L'estudi dels seus riscos, tant en assaigs controlats com en condicions de pràctica clínica real.
3. L'estimació de l'impacte dels medicaments, en la història natural de la malaltia en la societat.

A través dels estudis farmacoepidemiològics, es poden contestar moltes preguntes, com ara:

- Quins medicaments es prescriuen? Qui els prescriu? Són els recomanats segons les evidències científiques?

- En quines indicacions s'utilitzen? Les indicacions són les autoritzades segons la fitxa tècnica?
- En una indicació concreta, quins medicaments s'utilitzen?
- Les dosis són adequades? I les durades de tractament?
- En quines poblacions s'utilitzen? Tenen riscos?
- Quins són els beneficis i els riscos de l'ús dels medicaments?
- S'assoleixen objectius terapèutics intermedis? I resultats en salut?
- Els medicaments prescrits són els més segurs? Es prescriuen en pacients en els quals estan contraindicats?
- Després de nova evidència de seguretat, la prescripció es revisa, se'n valora l'adequació i es modifica?

Totes aquestes preguntes permetran planificar aquelles intervencions farmacèutiques que ajudin a millorar la prescripció i promoure un ús més racional dels medicaments. Podem afirmar que constitueixen una eina fonamental per assegurar la qualitat de la farmacoterapèutica.

La farmacoepidemiologia té dues grans àrees d'estudi (Gómez-Oliván, 2007; Figueiras, 2000):

- Els estudis d'utilització de medicaments (EUM).
- La farmacovigilància (FV).

En referència als EUM, podem afirmar que són una eina bàsica que permet conèixer les causes relacionades amb problemes, generalment associats a l'ús inadequat dels medicaments. Alhora, poden servir per establir les estratègies que permetin un ús més racional dels medicaments (Figueiras, 2000).

Encara que aquest tipus d'estudis, com a mesura aïllada, pot ser que tinguin una influència escassa sobre la prescripció, dur-los a terme, conjuntament amb estratègies d'intervenció informatives i educatives, pot ser rellevant en la millora de l'ús dels medicaments.

En relació amb els estudis d'FV, s'encarreguen de recopilar, monitorar, investigar i valorar la causalitat, i avaluar la informació que proporcionen tant als professionals de la salut com als pacients sobre les reaccions adverses dels medicaments (incloent-hi, també, productes biològics, herbolaris, així com aquells emprats en medicina tradicional). També busquen identificar informació nova relacionada amb els seus efectes no desitjats i prevenir el dany en els pacients.

És evident que a través del desenvolupament de la farmacoepidemiologia, tant a partir d'EUM com d'FV, es poden detectar problemes de seguretat i àrees de millora en la utilització dels medicaments per posteriorment establir intervencions farmacèutiques que millorin l'ús dels fàrmacs i la qualitat de vida dels pacients.

Objectius dels EUM

Els objectius dels EUM són, entre d'altres:

- Conèixer quins medicaments i en quina quantitat són utilitzats en un àmbit assistencial concret.
- Comprovar el volum d'utilització de nous medicaments.
- Relacionar la incidència dels efectes adversos amb el consum d'un medicament o grup terapèutic específic.
- Detectar discrepàncies importants entre la utilització de fàrmacs específics i la seva relació amb la incidència real de determinades malalties.
- Planificar les necessitats reals de subministrament i distribució de fàrmacs.
- Ajudar a determinar la relació risc-benefici i cost-efectivitat dels medicaments.
- Dur a terme estudis comparatius, si es disposa de dades d'EUM d'altres centres, territoris, àrees o nivells assistencials, entre d'altres.
- Auditar i/o revisar determinades pautes terapèutiques.

Els EUM com a instruments de la racionalització de la terapèutica

Els EUM ens permeten conèixer l'ús dels medicaments en la pràctica clínica i identificar problemes relacionats amb la seva utilització. Per tant, proporcionen una informació rellevant per posteriorment dissenyar estratègies d'intervenció amb la finalitat d'aconseguir l'ús més idoni, efectiu, segur i eficient dels medicaments.

A la figura 1, es descriuen les diferents fases del procés de racionalització de l'ús dels medicaments seguint el cicle de millora contínua.

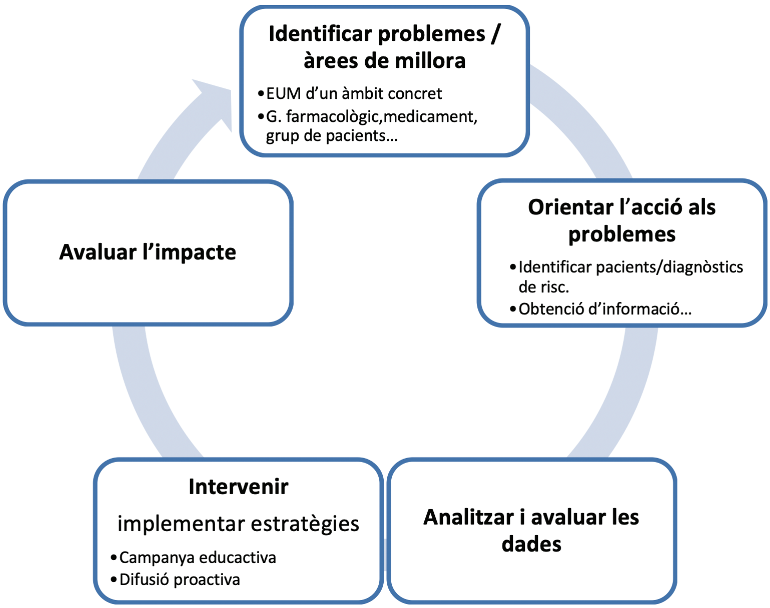
Així, els EUM (estudis de consum o d'altres com els qualitatius, de prescripció-indicació, d'indicació-prescripció…) inicien el procés de millora segons les fases següents:

- **Identificar problemes terapèutics** (d'un àmbit concret o bé d'un grup de professionals de la salut, per exemple) per seguidament orientar-nos a l'acció.
- **Orientar l'acció** cap al problema o aspecte susceptible de millora: es revisen les històries clíniques o els perfils farmacoterapèutics i s'identifiquen els pacients en risc. Cal obtenir la informació per després iniciar una valoració qualitativa amb l'objectiu d'identificar possibles problemes.
- **Analitzar i avaluar** les dades a partir de les quals sorgiran les estratègies d'intervenció farmacèutica.

- **Intervenir,** és a dir, planificar i implementar les estratègies d'intervenció sobre els problemes identificats (campanyes educatives o difusió proactiva, per exemple).
- **Avaluar** l'impacte de les intervencions dutes a terme.

Així es tanca el cicle de millora, i s'identifiquen de nou àrees de millora farmacoterapèutica.

Figura 1. Cicle de millora contínua en la racionalització de la teràpia farmacològica



Objectius dels estudis d'FV

Els objectius dels estudis d'FV es poden resumir a:

- Aconseguir la detecció al més adient possible de les reaccions adverses dels medicaments i, prioritàriament, de les greus.
- Descriure les noves reaccions adverses que poden detectar-se i avaluar-ne la gravetat i la significació clínica.
- Confirmar la relació de causalitat entre la reacció adversa i el medicament.
- Establir la incidència de les reaccions adverses com un factor fonamental per avaluar objectivament la seguretat d'un medicament.

- Determinar i avaluar els factors de predisposició de les reaccions adverses, com ara edat i sexe del pacient, polifarmàcia i influència de patiments (per exemple, insuficiència renal o insuficiència hepàtica, entre d'altres).

A aquests objectius, s'hi han d'afegir els relacionats amb l'adopció de la millor evidència de seguretat en la pràctica clínica habitual.

En aquest sentit, les activitats de farmacovigilància tenen com a objectiu protegir els pacients i promoure la salut pública. Això comporta incidir en els canvis del coneixement sobre seguretat i en els patrons de prescripció. Cal fer un seguiment de totes les accions posades en marxa.

1.2 Estudis d'utilització de medicaments i avaluació de la prescripció de medicaments

Els EUM poden ser útils per conèixer el patró d'ús dels diferents medicaments, la seva evolució al llarg del temps i comparar les dades d'unes regions amb d'altres, i d'aquesta manera contribuir-ne a un ús més racional.

Per garantir la qualitat i la comparabilitat dels EUM es requereix una classificació dels medicaments uniforme, adequada, aplicable en tots els països i estable en el temps, així com uns paràmetres de mesura quantitatius adequats.

1.2.1 Classificació dels medicaments

Encara que hi ha diferents classificacions dels medicaments, l'OMS (WHO, 2016) recomana aplicar la classificació anatomicoterapèutica (Anatomical Therapeutic Chemical Classification), el codi ATC.

El codi ATC és un índex de substàncies farmacològiques i de medicaments que s'organitza segons grups terapèutics. Aquest sistema el va instituir l'OMS i s'ha adoptat a Europa. El codi recull el sistema o òrgan sobre el qual actua, l'efecte farmacològic, les indicacions terapèutiques i l'estructura química del fàrmac.

En aquest sistema, els medicaments es divideixen en catorze grups anatòmics principals (primer nivell de classificació), segons el sistema o òrgan sobre el qual actuen. Aquests grups es subdivideixen en subgrups terapèutics (segon i tercer nivells). El sistema de classificació ATC s'ha modificat mitjançant l'addició del subgrup quimicoterapèutic (quart nivell) i l'entitat química (cinquè nivell), cosa que permet efectuar estudis d'utilització de medicaments més detallats.

1.2.1 Unitat de mesura. Dosi diària definida

Seguint les recomanacions de l'OMS (WHO, 2016*b*) sobre els EUM, els consums de les especialitats farmacèutiques s'expressen en dosis diàries definides (DDD) per mil habitants i dia (DHD).

La DDD és una unitat tècnica de mesura que correspon a les dosis de manteniment en la indicació principal per a una via d'administració determinada en adults.

Les DDD dels principis actius les estableix l'OMS i estan publicades en el web de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO, 2016*b*).

Les dades que es presenten en aquest estudi s'han obtingut amb la versió ATC/DDD del període 2006-2016.

Per a la DDD dels principis actius que no es troba en les llistes, se'n pot fer una aproximació utilitzant la dosi recomanada en la bibliografia i en la fitxa tècnica corresponent del medicament en estudi.

Les xifres oficials de població es poden obtenir de diferents fonts: padró, estimació censal o Registre Central d'Assegurats del CatSalut (RCA).

El càlcul de les DHD a partir del nombre d'envasos dispensats es fa mitjançant la fórmula següent:

$$\text{DHD} = \frac{\text{UV} \times \text{FF} \times \text{C} \times 1.000}{\text{DDD} \times \text{nre. d'habitants} \times \text{dies}}$$

UV = unitats d'envàs venudes
FF = nombre de formes farmacèutiques per envàs
C = quantitat de principi actiu en cada forma farmacèutica

Els resultats estan influïts per la dada de població seleccionada per dur a terme els càlculs de la DHD (padró o estimació intercensal, RCA o població assignada).

Finalment, cal tenir en compte que la DDD és una unitat tècnica de mesura i que no necessàriament reflecteix la dosi diària realment prescrita o utilitzada pel pacient, encara que hauria d'aproximar-s'hi.

Cal tenir en compte, en la interpretació de les dades, que les discrepàncies entre la DDD d'un medicament i les dosis realment utilitzades (prescrita) poden **sobreestimar o infraestimar l'**ús real del medicament.

A més, les dades de consum no permeten conèixer el compliment dels tractaments; per això, els termes *utilització* (o *consum*) no s'utilitzen en un sentit literal.

Fonts de dades

Respecte a les fonts d'informació que habitualment es poden utilitzar en el sistema públic, són:

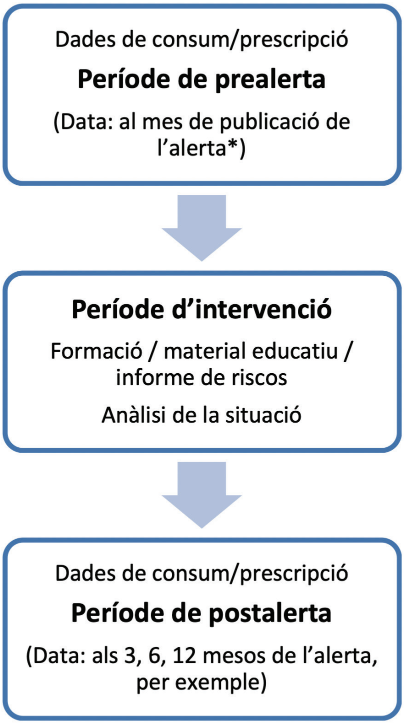
- La informació que sobre l'ús de medicaments s'integra a la **base de dades de facturació de receptes del CatSalut**.
  Aquesta base de dades conté el nombre d'envasos dispensats en les oficines de farmàcies amb càrrec al CatSalut. No inclou, per tant, el consum a càrrec de mutualitats o altres entitats asseguradores, el consum hospitalari, el procedent de receptes privades ni la dispensació sense recepta (bàsicament automedicació).
  Majoritàriament, s'han utilitzat dades de consum de medicaments a partir de la base de dades de facturació de receptes, ja sigui envasos o bé DDD o bé DHD.

- **Les dades de la història clínica informatitzada**, a partir del Sistema de Registre Mèdic Electrònic de l'Institut de Salut de Catalunya (e-CAP). A partit d'aquesta història, es pot identificar una prescripció activa en un pacient concret, que pertany a una àrea de salut concreta [i així arribar a identificar l'equip d'atenció primària (EAP) i el professional prescriptor].

A les figures 2 i 3 es descriu un esquema general de seguiment de la prescripció segons la font de dades utilitzada: facturació de receptes en DHD o dades de prescripció activa a l'e-CAP, respectivament.

Generalment, s'obtenen unes dades de consum/prescripció en DHD en el període de prealerta, per passar al període durant el qual s'implementa la intervenció, i per acabar s'obtenen les dades de consum del període de postintervenció.

Figura 2. Esquema general de seguiment de les alertes de seguretat segons la base de dades de facturació de receptes en DHD



*En l'anàlisi de sèries temporals, aquests períodes són més amplis.

Des de fa uns anys és també molt habitual i complementari al seguiment de les dades de consum de facturació en receptes, l'ús de dades de prescripció activa amb la identificació de subpoblacions de pacients en risc, i per tant el grau d'exposició poblacional.

Dades de prescripció activa i identificació de pacients

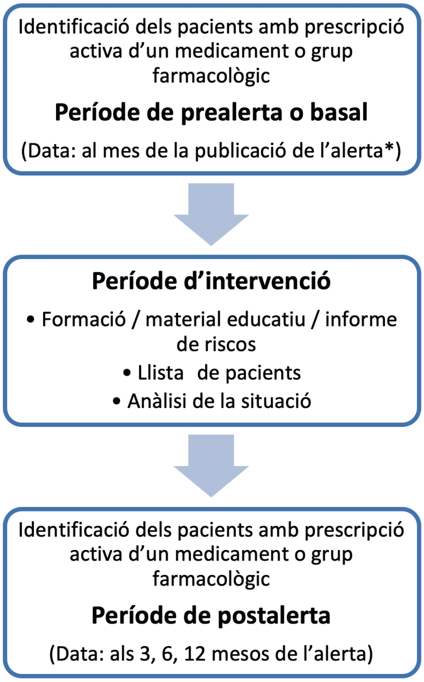
Els pacients amb prescripció activa d'un medicament del qual es publica nova informació de seguretat, es poden identificar a partir del sistema de registre mèdic electrònic de l'Institut Català de la Salut (ICS), anomenat *e-CAP*.

L'*e*-CAP inclou, entre d'altres, informació sobre dades demogràfiques, problemes de salut (codificació segons el CIM-10), paràmetres bioquímics i informació sobre prescripcions (metge prescriptor, medicaments i dates d'inici i finalització).

Més recentment, aquestes dades es poden obtenir de la història clínica informatitzada d'atenció primària (e-CAP), a partir de l'aplicació SAP Business Objects Business Intelligence Suite (Document Version: 4.0 Support Package 7-2013.11.13.).

A la figura 3, es descriu l'esquema general de seguiment segons les dades de prescripció activa que identifiquen els pacients en risc. Per a l'estudi de l'impacte de les alertes de seguretat, es defineixen tres períodes: prealerta, intervenció i postalerta.

Figura 3. Esquema general de seguiment de les alertes de seguretat segons les dades de prescripció activa, que identifiquen els pacients en risc



*En l'anàlisi de sèries temporals, aquests períodes són més amplis.

En definitiva, tal com hem dit anteriorment, els EUM ens permeten conèixer l'ús dels medicaments en la pràctica clínica i identificar problemes relacionats amb la seva utilització, per posteriorment dissenyar estratègies d'intervenció amb la finalitat d'aconseguir l'ús més idoni, efectiu, segur i eficient dels medicaments.

1.3 Farmacovigilància

La farmacovigilància (FV) es defineix com una activitat de salut pública que té com a objectiu principal identificar, quantificar, avaluar i prevenir els riscos associats a l'ús dels medicaments comercialitzats. Constitueix, en definitiva, un concepte molt ampli que abraça diferents accions que van des de la detecció de nous riscos, la quantificació, avaluació i anàlisi de riscos fins a la gestió.

Podem afirmar que el conjunt d'activitats de l'FV tenen com a objectiu protegir els pacients i promoure la salut pública, provocant canvis en el coneixement sobre seguretat que es tradueixin en un canvi en els perfils de prescripció i en resultats clínics finals com serien la reducció dels riscos (ENCePP, 2018).

L'any 2013 va entrar en vigor el Reial decret (RD) 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà (BOE núm. 179, de 27 juliol 2013).

Aquest nou RD deroga l'anterior del 2007 (RD 1344/2007) i actualitza la regulació de la farmacovigilància, amb la incorporació de les novetats introduïdes per la Directiva 2010/84/UE del Parlament Europeu i del Consell Europeu, de 15 de desembre de 2010, i per la Directiva 2012/26/UE, de 25 d'octubre, amb l'objectiu d'incrementar les garanties de seguretat dels pacients en l'ús dels medicaments.

Dues de les novetats que incorpora aquest nou RD 577/2013 són:

- La possibilitat que els ciutadans notifiquin sospites de reaccions adverses als medicaments que prenen.
- La identificació amb un triangle negre invertit dels medicaments que requereixen un seguiment addicional.

Què cal notificar? Nova definició de reacció adversa

La participació dels professionals sanitaris és fonamental per obtenir nova informació sobre la seguretat dels medicaments una vegada comercialitzats.

En aquest sentit, els professionals sanitaris tenen l'obligació de participar en la farmacovigilància amb la notificació de sospites de reaccions adverses a medicaments.

Es defineix com a *reacció adversa* «qualsevol resposta nociva i no intencionada a un medicament». És una definició àmplia i val la pena recordar que inclou les conseqüències clíniques perjudicials derivades de la dependència, l'abús i l'ús incorrecte dels medicaments, incloses les causades per l'ús en indicacions no autoritzades i les causades per errors de medicació.

Quines notificacions són prioritàries?

Es donarà prioritat a la notificació de les sospites de reaccions adverses greus o inesperades de qualsevol medicament i les relacionades amb els medicaments subjectes a un seguiment addicional.

Els medicaments sotmesos a seguiment addicional són els inclosos en una llista que elabora i manté actualitzada l'Agència Europea de Medicaments (EMA), després de consultar-ho al Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància Europeu

(PRAC), i se'ls identifica amb un pictograma distintiu, un triangle negre invertit (▼) a la fitxa tècnica, al prospecte i als materials promocionals, perquè tant el professional sanitari com el ciutadà prioritzin la notificació de sospites de reaccions adverses a aquests medicaments.

D'aquesta manera, es potencia la vigilància dels nous medicaments i la d'aquells en què s'identifiqui un potencial problema de seguretat que comporti la necessitat de dur a terme estudis o mesures específiques per minimitzar-ne el risc.

Nou pictograma: el triangle negre invertit (▼)

El triangle negre invertit és el símbol que identifica els medicaments subjectes a un seguiment més intensiu, atès que es disposa d'informació limitada sobre la seva toxicitat, bé perquè es tracta d'un medicament que fa poc temps que s'ha comercialitzat o bé perquè són necessàries més dades per a l'anàlisi permanent de la relació benefici-risc després de la seva autorització.

L'objectiu d'aquest símbol és promoure la notificació de sospites de reaccions adverses a aquests medicaments. La llista de medicaments sotmesos a seguiment addicional s'actualitza periòdicament, i està disponible a les webs de les agències de medicaments (EMA, 2020*a*).

Els criteris que compleixen els medicaments que s'inclouen en la llista són alguns dels següents:

- Medicaments que contenen un nou principi actiu autoritzat a la Unió Europea (UE) a partir de l'1 de gener del 2011.
- Medicaments biològics autoritzats a la UE a partir de l'1 de gener del 2011.
- Medicaments amb autorització de comercialització condicional o medicaments autoritzats en circumstàncies excepcionals, o bé medicaments per als quals el laboratori està obligat a efectuar algun estudi postautorització de seguretat.

El període d'aquest seguiment més exhaustiu és de cinc anys, o bé fins que es compleixin les condicions per les quals s'han inclòs a la llista.

Amb la utilització d'aquest nou símbol, el triangle groc que en aquell moment identificava els medicaments de comercialització recent a Espanya (fins a cinc anys) desapareix (RD 1344/2007).

En el cas de l'aliskirèn (medicament avaluat en aquest estudi), el triangle groc l'identificava com a principi actiu d'autorització recent (fins a cinc anys), la qual cosa suposava que els pacients que el prenien podien estar sotmesos a riscos no coneguts en el moment de l'autorització.

Bàsicament, els fins que es perseguien amb el triangle groc eren (RD 1344/2007):

- Informar els professionals sanitaris que els medicaments marcats amb aquest símbol són nous i, en conseqüència, el coneixement que es té de la seva seguretat és limitat.
- Indicar als professionals sanitaris que la notificació de les sospites de reaccions adverses associades a productes marcats amb el triangle groc constitueix una prioritat (article 7.*a*).

Qui ho pot notificar?

Fins a l'any 2013, les sospites de reaccions adverses només les podien notificar els professionals sanitaris, bé directament o bé a través de la indústria farmacèutica.

La legislació actual preveu el dret dels ciutadans a notificar les sospites de reaccions adverses a medicaments, i fa possible que ho puguin notificar directament al Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV). D'aquesta manera, el ciutadà s'incorpora al procés per a la millora de la seguretat en l'ús dels medicaments.

Com es notifica?

Els professionals sanitaris han de notificar les sospites de reaccions adverses al Centre Autonòmic de Farmacovigilància, a través del formulari de la Targeta Groga, ja sigui en suport paper o, preferentment, en suport electrònic. A Catalunya, es pot accedir a la Targeta Groga electrònica per mitjà de l'adreça <www.targetagroga.cat> o de l'adreça <www.notificaRAM.es>.

Els ciutadans poden notificar sospites de reaccions adverses, bé posant-les en coneixement dels professionals sanitaris o bé adreçant-se directament al SEFV a l'adreça <www.notificaRAM.es>.

El sistema informàtic redirecciona els casos notificats al Centre Autonòmic de Farmacovigilància corresponent perquè els gestioni i analitzi.

Un nou Comitè Europeu per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (Pharmacovigilance Risk Assessment Commitee, PRAC)

La cooperació entre països de la UE en l'avaluació i comunicació dels riscos dels medicaments es reforça mitjançant el PRAC, en el qual participen l'AEM i la resta d'agències reguladores europees. Aquest comitè s'encarrega de tots els aspectes de l'avaluació i la gestió del risc en l'ús dels medicaments, incloent-hi la comunicació dels riscos i les recomanacions per minimitzar-los.

D'aquesta manera, s'harmonitza la presa de decisions i l'aplicació simultània de les accions reguladores necessàries en tots els estats membres.

Més transparència en la comunicació de riscos

Cal també assenyalar la incorporació de noves mesures per millorar la transparència i la comunicació sobre la seguretat dels medicaments, que atenen el dret a la informació dels pacients i els professionals.

L'AEM farà públiques, en el seu portal web, les decisions en matèria de farmacovigilància i les raons que les motiven, i qualsevol altra informació que sigui rellevant per minimitzar els riscos associats als medicaments.

Com a professionals sanitaris, tots hem d'estar informats sobre les dades de seguretat dels medicaments que utilitzem habitualment, i hem d'aplicar en el nostre àmbit assistencial les mesures de prevenció de riscos que s'estableixin a les fitxes tècniques dels medicaments o de qualsevol procediment dirigit a facilitar el compliment d'aquestes mesures.

Una darrera novetat en aquest RD és la incorporació de les activitats orientades a l'avaluació de l'impacte de les mesures adoptades per minimitzar els riscos identificats.

En aquest sentit, els farmacèutics d'atenció primària (FAP) tenen un paper clau, ja que assessoren els professionals sanitaris a incorporar a la pràctica clínica les recomanacions de seguretat en benefici dels pacients i la població.

També cal remarcar que el FAP pot actuar proactivament fent seguiment dels tractaments farmacològics, com a assessor del medicament i planificant estratègies d'intervenció per millorar la seguretat en l'ús dels medicaments.

1.3.1 Reacció adversa o efecte advers a un medicament

Una reacció adversa a medicaments (RAM) és una reacció nociva i no desitjada que es presenta després de l'administració d'un medicament, a dosis utilitzades habitualment en l'espècie humana per prevenir, diagnosticar o tractar una malaltia, o per modificar qualsevol funció biològica. Aquesta definició implica una relació de causalitat entre l'administració del medicament i l'aparició de la reacció. Es consideren sinònims de RAM *efecte indesitjat*, *efecte advers* i *malaltia iatrogènica*.

Un efecte advers d'un medicament és qualsevol efecte perjudicial o indesitjat que es presenti després de l'administració d'un fàrmac en l'ésser humà, per la profilaxi, el diagnòstic o el tractament d'una malaltia. Es considera que els termes *efecte advers*, *efecte indesitjat* i *reacció adversa* són equivalents i responen a la definició anterior.

Sovint s'utilitzen molts més termes que no són totalment equivalents, tot i que es parla indistintament del següent:

- Efectes col·laterals (*side effects*)
- Efectes secundaris (*secondary effects*)
- Reaccions adverses (*adverse reactions*)
- Efectes inadequats (*untoward reactions*)
- Efectes indesitjats (*unwanted reactions*)
- Patologia farmacològica (*drug-induced disease*)
- Patologia iatrogènica (*iatrogenic disease*)
- Etc.

A partir d'aquí parlarem de les RAM.

Classificació de les reaccions adverses a medicaments

Actualment, la classificació que més s'utilitza és la proposada per Rawlins i Thompson i la seva versió ampliada (Rawlins, Thompson, 1981; Rawlins, Thompson, 1991).

En aquesta classificació, les RAM es poden dividir en els grups de reaccions següents:

- **Tipus A (*augmented*).** Són efectes farmacològics normals, però augmentats o exagerats. Són el resultat d'una acció i un efecte farmacològic exagerat, augmentat però previsible, d'un fàrmac administrat en les dosis terapèutiques habituals.

  Normalment són dosis dependents i els efectes solen desaparèixer després de la reducció de la dosi. Produeixen baixa mortalitat i alta morbiditat i són les reaccions adverses més freqüents.

  Alguns exemples són:

  - Bradicàrdia per bloquejadors de receptors adrenèrgics beta.
  - Hemorràgia per fàrmacs anticoagulants.
  - Somnolència causada pels ansiolítics.
  - Hipotensió pels antihipertensius.

  Cal remarcar que pel gran consum de medicaments en la gent gran i la polimedicació, els efectes adversos han passat a ser, actualment, una causa important de morbimortalitat.

- **Tipus B (*bizarre*).** Són efectes farmacològics inesperats segons els coneixements disponibles de les propietats del fàrmac causant d'efectes adversos.

Són aquelles RAM no relacionades amb els efectes farmacològics del fàrmac, i per tant no previsibles. Rarament són dosis dependents i es produeixen amb menys freqüència que les de tipus A.

Produeixen baixa morbiditat i alta mortalitat i remeten després de la retirada del medicament. El mecanisme que produeix les RAM sol ser immunològic (anafilaxi per sulfamides i penicil·lines) o les mateixes variacions genètiques del pacient (hemòlisi després de l'administració d'antipalúdics en pacients amb dèficit de l'enzim eritrocitari glucosa-6-fosfatdeshidrogenasa).

Les reaccions d'hipersensibilitat al·lèrgica i les d'idiosincràsia de base genètica són les RAM principals de tipus B.

En general, es tracta de patologies d'aparició no previsible. Tot i que tenen una incidència baixa, la letalitat pot ser alta.

- **Tipus C** (*chronic*). Estan associades a tractaments prolongats, a tractaments crònics.

  Són aquelles reaccions que es produeixen com a conseqüència de l'administració de tractaments llargs i continus. Són conegudes i prevenibles i es produeixen per mecanismes adaptatius cel·lulars.

  Alguns exemples són:

  - Necrosi papil·lar i insuficiència renal per l'ús prolongat d'analgèsics.
  - Dependència farmacològica de a benzodiazepines.
  - Nefrotoxicitat crònica per analgèsics.
  - Discinèsia tardana per neurolèptics (sulpirida).

  Actualment, aquests tipus d'efectes estan augmentant i podem afirmar que tenen un impacte rellevant en la salut poblacional a causa de l'increment de la medicalització els últims anys i l'envelliment de la població.

  Alguns exemples recentment comunicats:

  - *Inhibidors de la bomba de protons i fractures* (Butlletí Groc, 2012). Els inhibidors de la bomba de protons poden produir un increment del risc de fractures òssies (vertebrals, de maluc i de canell), sobretot quan es fan servir durant períodes prolongats de temps (*Informe mensual sobre medicamentos de uso humano*, 2012).
  - Hidroclorotiazida. Un ús continu i prolongat en el temps podria augmentar el risc de càncer cutani no melanocític (AEM, 2018*a*).

    Els resultats de dos estudis epidemiològics que s'han efectuat a Dinamarca indiquen un possible augment del risc de desenvolupament de

carcinoma basocel·lular i espinocel·lular en pacients sotmesos a tractaments continuats i prolongats amb hidroclorotiazida, que podria explicar-se per la seva acció fototòxica.

- *Bifosfonats i risc de fractures atípiques de fèmur* (AEM, 2011*b*).

  L'AEM informa els professionals sanitaris sobre les conclusions de la revisió duta a terme a Europa en relació amb l'associació de fractures atípiques de fèmur i l'ús de bifosfonats.

  Els estudis epidemiològics publicats fins avui amb confirmació radiogràfica de la fractura atípica suggereixen una relació causal entre l'ús de bifosfonats i l'aparició de la fractura, que s'incrementaria amb la durada del tractament.

- **Tipus D (*delayed*).** Serien els efectes farmacològics retardats, per exemple, la carcinogènesi i la teratogènesi. Són aquelles RAM que apareixen temps després d'haver suspès la medicació (dies, mesos o, fins i tot, anys) en els pacients i també en els seus fills. Algunes d'aquestes són la carcinogènesi per immunosupressors i la teratogènesi per antineoplàstics, talidomida i tetraciclines.

  Alguns exemples comunicats més recentment són l'àcid valproic i l'embaràs (AEM, 2014*b*; AEM, 2018*b*; Butlletí Groc, 2018).

- **Tipus E (*end of treatment*).** Corresponen a aquelles RAM que apareixen després de la supressió brusca del medicament.
  Per exemple, les convulsions per la retirada brusca d'anticonvulsivants i l'insomni com a conseqüència de la suspensió abrupta de les benzodiazepines.

- **Tipus F (*foreign*).** Són aquelles reaccions originades per agents aliens al principi actiu del medicament (excipients, impureses o contaminants).

Aquesta classificació posa de relleu la rellevància de les RAM, tant a curt termini com a llarg, sobretot per l'increment de la medicalització i l'envelliment de la població.

Patologies produïdes per medicaments

Pel que fa al diagnòstic clínic de les RAM, sovint es manifesten amb un quadre clínic inespecífic que no es diferencia de la malaltia o bé del símptoma. Per tant, cal tenir presents, en relació amb les possibles patologies produïdes per medicaments, que els efectes indesitjats dels fàrmacs poden simular qualsevol malaltia (Laporte, 2018).

Totes les especialitats mèdiques atenen víctimes de patologia causada per medicaments, per exemple:

- **Cardiologia:** infart de miocardi, hipertensió arterial, arrítmies, insuficiència cardíaca i miocardiopatia.
- **Neurologia:** malalties autoimmunitàries com ara esclerosi múltiple, i altres malalties, accident vascular cerebral o problemes més freqüents (vertigen, inestabilitat, tremolor, parkinsonisme, discinèsia i distonia).
- **Pneumologia:** broncoespasme, tos, pneumònia, fibrosi pulmonar i d'altres.
- **Gastroenterologia:** reflux gastroesofàgic, úlceres gàstriques i duodenals, hemorràgia gastrointestinal, perforació intestinal, apendicitis complicada, colecistitis, colelitiasi, pancreatitis, hepatitis i, possiblement, càncer digestiu.
- **Psiquiatria:** depressió, ansietat, amnèsia, mania, reaccions psicòtiques agudes, paranoia o patologia traumatològica (caigudes, ferides i fractures, accidents de trànsit).
- **Oftalmologia:** glaucoma, cataractes, retinopatia, miopia, defectes de camps visuals, daltonisme.
- **Otorrinolaringologia:** sordesa, acúfens, vertigen, anòsmia, disgèusia.

Per això, davant de qualsevol quadre clínic, s'ha de considerar sempre si l'origen és farmacològic; cal pensar, en primer lloc, que pot ser causat per un medicament.

En aquest sentit, la iniciativa per una prescripció més conservadora i prudent (Schiff *et alii*, 2011) ens recorda que cal tenir en compte que:

- La prescripció és inadequada quan el risc de patir efectes adversos és superior al benefici clínic. Aquesta és la causa de la majoria de RAM.
- La prescripció inadequada té impacte directe sobre la salut i la utilització de recursos.

Els prescriptors han de revisar sistemàticament el tractament i adequar-lo als objectius de salut i les característiques dels pacients en cada moment.

En aquest sentit, no podem oblidar la necessitat d'aplicar tots els processos que impliquen el maneig de la medicació especialment en el pacient crònic. Estem parlant de conciliació, revisió i també d'adherència (Amado Guirado *et alii*, 2012). Posaríem l'èmfasi en la revisió periòdica de la medicació i el plantejament de la retirada o desprescripció d'un medicament si és necessari. És a dir, centrar-se en la retirada o canvi d'un medicament per motius de seguretat. Tenim com a punts clau:

- Entendre la importància de l'optimització del tractament farmacològic: revisió clínica periòdica.
- Assegurar la conciliació de la medicació, entre totes les transicions.
- Practicar l'atenció centrada en la persona a l'hora d'indicar un tractament i aplicar les estratègies de millora de la prescripció farmacològica.

Adequació de la medicació: prescripció adequada/inadequada

Segons l'OMS, l'ús racional dels medicaments requereix que els pacients rebin els tractaments apropiats a les seves necessitats clíniques, en la dosi necessària per als seus requeriments individuals, optimitzant-ne l'impacte i minimitzant el nombre de problemes relacionats amb els medicaments.

Per dur a terme una prescripció adequada, s'ha de tenir en compte el que el pacient vol, el que el pacient necessita i el que racionalment seria adequat basant-se en l'evidència i centrant-nos en la situació concreta del pacient.

D'altra banda, la *prescripció inadequada* es podria definir com aquella medicació en la que els riscos associats al seu ús sobrepassen els beneficis potencials. No obstant això, a vegades, aquest concepte té una connotació relativa més que absoluta, atès que, per acabar dictaminant que un medicament és inapropiat, es necessita una valoració centrada en el pacient, per a la qual el criteri clínic té un paper molt important.

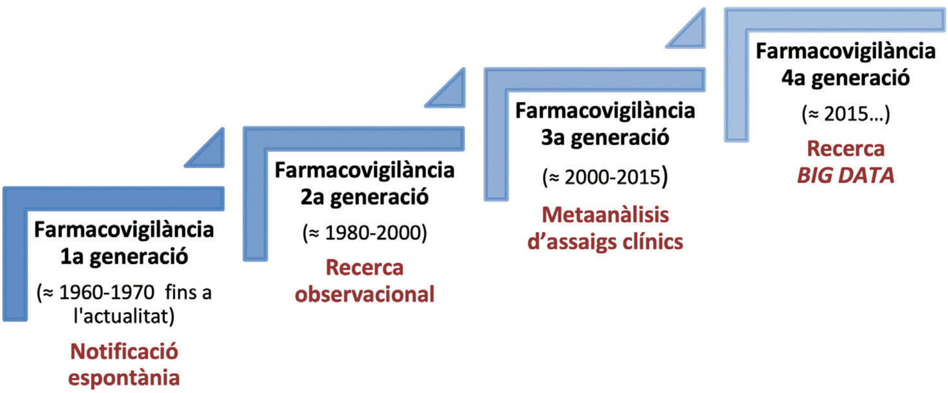
En definitiva, la revisió de la medicació comporta adequar el tractament farmacològic a l'evolució de la malaltia i del pacient al llarg del temps.

1.3.2 Evolució de la farmacovigilància

Tal com assenyala Laporte (2018), l'FV, és a dir, la detecció, avaluació, coneixement i prevenció dels efectes adversos dels medicaments va néixer fa cinquanta anys com a reacció al que s'anomena *el desastre de la talidomida*.

Es poden identificar quatre etapes evolutives de l'FV, que estan representades a la figura 4.

Figura 4. Evolució temporal de la farmacovigilància (adaptada de Laporte, 2016)



Farmacovigilància de primera generació (notificació espontània)

En els primers anys, l'FV es va basar en la recollida de notificacions anecdòtiques i sèries de pacients que tenien la mateixa patologia després d'haver pres el mateix fàrmac. La notificació espontània de les RAM es fonamenta en el judici clínic i se centra preferentment en els esdeveniments clínics poc freqüents i inesperats.

Més endavant (en els anys seixanta i començaments dels setanta del segle passat), les patologies més freqüents notificades i enviades a centres nacionals eren malalties rares, (incidència d'un a vint casos per milió d'habitants i any): és el cas de les discràsies hemàtiques com l'anèmia aplàstica i l'agranulocitosi, reaccions d'hipersensibilitat al·lèrgica aguda com el xoc anafilàctic, i reaccions cutànies greus, d'entre d'altres.

En els primers quinze anys de l'FV, l'acció reguladora també es va concentrar en aquestes patologies.

La notificació espontània ha identificat i continua identificant molts efectes adversos i ha ajudat a conèixer-ne el curs clínic i el pronòstic. No obstant això, no serveix per detectar les RAM freqüents i no permet estimar-ne la incidència o el risc.

L'FV de primera generació es va basar en notificacions de casos i sèries de casos, generalment recollits per sistemes de notificació espontània com la Targeta Groga (TG) a Catalunya.

En aquest sentit, la notificació espontània i els senyals generats per la TG, a Catalunya i en l'àmbit nacional, han tingut un paper rellevant en el nostre entorn (Butlletí Groc, 2008).

A partir d'aquests senyals, es van poder aplicar diferents mesures reguladores envers diferents medicaments (des de la modificació de les condicions d'ús en la fitxa tècnica i en el prospecte del medicament fins a la retirada del mercat d'alguns medicaments).

Tot això ha permès detectar nombrosos efectes adversos que eren desconeguts, i ha contribuït a conèixer millor el perfil de toxicitat i, previsiblement, a reduir riscos a la població. S'ha de reconèixer que això no seria possible sense la participació desinteressada dels professionals sanitaris.

Els exemples de problemes d'inseguretat de medicaments detectats per la TG són molts (Butlletí Groc, 2008; Laporte, 2018).

Cal afegir que l'FV de primera generació va posar de manifest:

- Les primeres reaccions adverses greus a nous medicaments, com és el cas de rofecoxib i celecoxib, en ser utilitzats en pacients d'edat avançada i amb factors de risc. Aquests pacients no s'haurien d'haver inclòs en els assaigs clínics amb aquests fàrmacs (Pedròs *et alii*, 2002).
- Alguns casos de mal ús dels medicaments quan s'indiquen, per exemple, en indicacions no autoritzades (Cereza *et alii*, 2005).

Per tant, podem afirmar que la notificació espontània va generar i continua generant informació i coneixement sobre RAM.

Més endavant, es va relacionar el nombre de casos notificats en els sistemes d'FV amb les dades de consum de medicaments.

- Les taxes d'exposició de casos i incidents d'una determinada malaltia es relacionen amb les taxes d'exposició de la població general.
- Els d'estudis de casos i controls van posar de manifest la relació entre determinades malalties i l'exposició anterior a fàrmacs.

Alguns exemples evidencien la necessitat d'avaluar globalment la relació entre els beneficis i els riscos que es poden derivar de l'ús de medicaments, i no solament els beneficis o els riscos per separat.

En aquest sentit, als anys setanta nombrosos estudis van començar a mostrar que els medicaments poden ser un factor de risc contributiu a la gènesi d'altres malalties greus i molt més comunes.

Alguns exemples, entre molts d'altres, són:

- La teràpia hormonal substitutiva (THS) incrementa unes tres vegades el risc de càncer d'endometri.
- L'àcid acetilsalicílic, en les dosis en què es prenia en aquella època, com a analgèsic o antiinflamatori (1-6 g al dia), era una causa freqüent d'hemorràgia gastrointestinal.
- Els medicaments hipnòtics i sedants incrementen el risc d'accident de trànsit.

D'aquesta manera, es va observar que l'interès es va desplaçar des de patologies rares i poc freqüents (per exemple, l'agranulocitosi) cap a malalties més comunes, amb taxes d'incidència més altes (de l'ordre de 102-103 per milió i any), que són generalment RAM de tipus A, és a dir, relacionades amb la dosi.

Algun exemple d'aquests efectes adversos són l'hemorràgia gastrointestinal relacionada amb l'ús d'AINE, o la mort per asma amb el broncodilatador de fenoterol.

Aquests estudis i d'altres van contribuir a un reconeixement general de la importància de les taxes d'incidència i dels riscos relatius i absoluts.

Tal com afirma Laporte, estem d'acord que, si un fàrmac (per exemple, diclofenac o celecoxib) o un grup de fàrmacs (per exemple, els AINE) és responsable d'un 5 % de tots els casos d'infart de miocardi (que té una incidència d'entre 1.000 i 2.500 casos per milió d'habitants i per any), aquest causaria moltes més víctimes que un fàrmac que fos causant, per exemple, d'un 50 % dels casos d'una malaltia cutània greu com la síndrome de Stevens-Johnson, que té una incidència d'un cas per milió d'habitants i any.

Farmacovigilància de segona generació (recerca observacional)

Més endavant, tal com assenyala Laporte, es va relacionar la informació de les bases de dades administratives de la prestació farmacèutica dels sistemes de salut amb els registres dels diagnòstics i motius d'ingrés hospitalari, i de la mortalitat dels pacients integrants d'aquests sistemes de salut.

Des de llavors, la recerca observacional sobre la inseguretat dels medicaments ha estat sobretot dominada per l'ús de grans bases de dades de salut. Aquests avenços han anat, òbviament, paral·lels al desenvolupament de les tecnologies de la informació i la comunicació (TIC). És a dir, ha permès identificar alguns efectes adversos, anteriorment coneguts o desconeguts, amb un fort impacte sobre la salut pública.

Alguns exemples són l'hemorràgia gastrointestinal per AINE, anticoagulants i antiagregants plaquetaris, la mort sobtada per fàrmacs neurolèptics o antipsicòtics, les caigudes, les fractures, els accidents de trànsit, la pneumònia i, probablement, la demència, el càncer i la mortalitat per totes les causes amb els fàrmacs hipnosedants, la fractura i altres efectes indesitjats amb antidepressius, hipnosedants, antipsicòtics, inhibidors de la bomba de protons i d'altres.

Tal com explica Laporte (2016), podem afirmar que la recerca observacional ha configurat l'FV de segona generació i ha fet contribucions fonamentals al coneixement dels efectes adversos potencials de medicaments nous i no tan nous. En són exemples:

- L'any 2002, una revisió sistemàtica d'assaigs clínics va demostrar que en malalts amb insuficiència renal les dosis altes d'epoetines incrementaven la mortalitat en un 22 %, en comparació amb dosis més baixes, dirigides a assolir un nivell d'hemoglobina en sang de 10 g/100 ml.
- Aquell mateix any, dos grans assaigs clínics sobre la THS es van haver d'aturar a causa d'un excés de risc de càncer de mama, accident vascular cerebral i infart de miocardi entre les participants aleatoritzades a THS (WHI, 2002). En els vuit-deu anys anteriors, la THS s'havia prescrit massivament a dones amb menopausa, malgrat les proves dèbils dels seus efectes beneficiosos. Cal destacar el fort impacte en la salut pública.
- L'any 2004, després de la retirada de l'antiinflamatori rofecoxib del mercat, diverses metaanàlisis d'assaigs clínics van demostrar que altres AINE, sobretot els que són més selectius sobre la coxibs (per exemple, celecoxib i diclofenac), també incrementen el risc cardiovascular. L'impacte de salut pública al conjunt de la Unió Europea podria ser de milers de morts anuals.

Aquestes xifres subratllen la necessitat de metaanàlisis acumulades, amb dades individuals dels participants en els assaigs clínics, sobre els nous medicaments i probablement també sobre els vells.

Farmacovigilància de tercera generació (revisió sistemàtica i metaanàlisi d'assaigs clínics)

Des del 2004, s'han descobert uns altres efectes adversos amb un impacte sanitari potencial important mitjançant la revisió sistemàtica i la metaanàlisi d'assaigs clínics.

Un exemple seria que els nous antidepressius no solament no redueixen el risc de suïcidi en nens i adolescents amb depressió, sinó que, paradoxalment, l'incrementen (Valuck *et alii*, 2007; Valluri *et alii*, 2010).

Els assaigs clínics controlats i les metaanàlisis d'assaigs clínics han permès identificar efectes indesitjats de fàrmacs de comercialització relativament recent.

El 2005 es va descriure un increment del 40 % del risc d'infart de miocardi en els pacients que rebien el fàrmac hipoglucemiant rosiglitazona, utilitzat en el tractament de la diabetis de tipus 2. El fàrmac no es va retirar del mercat fins al setembre del 2009.

Uns altres efectes adversos identificats en aquests darrers anys són:

- Increment del risc d'accident vascular cerebral i de la mortalitat en gent gran tractada amb fàrmacs antipsicòtics o neurolèptics.
- Fibril·lació auricular amb bifosfonats.
- Efectes adversos cardiovasculars dels AINE (AEM, 2012*a*; AEM, 2013; AEM, 2014*a*; AEM, 2015*b*).

La metaanàlisi d'assaigs clínics és l'FV de tercera generació. També ha contribuït enormement al coneixement de les causes de l'epidèmia actual de mort, incapacitat i malaltia causades pels medicaments (Laporte, 2016).

Farmacovigilància de quarta generació (recerca big data)

Els últims anys, s'ha avançat en la recerca basada en les grans bases de dades de salut, les anomenades *big data*.

Les *big data* poden ajudar a obtenir evidències sòlides i millorar la seguretat dels medicaments. Això suposa un canvi de paradigma en la investigació però també en la qualitat assistencial del sistema i del pacient mateix.

Les expectatives són grans en poder dur a terme estudis farmacoepidemiològics, especialment els relacionats amb els patrons d'ús, la seguretat dels medicaments i l'ús de dades del món real (*real world data*).

La investigació amb grans bases de dades electròniques, tot i ser relativament actual, és cada vegada més freqüent pels seus avantatges:

- Donar resposta a preguntes en un entorn de vida real (*real-life conditions*).
- Obtenir una quantitat de dades considerable, amb gran representativitat poblacional.

- Obtenir dades de forma relativament ràpida i a baix cost, si ho comparem amb altres estudis.

Un exemple en el nostre entorn són les bases de dades:

- **BIFAP**, base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en atención primaria de l'AEM (Salvador *et alii*, 2002; BIFAP).
- **SIDIAP**, Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària a Catalunya.

BIFAP *(Salvador et alii, 2002)*

És una base de dades informatitzada de registres de metges d'atenció primària per dur a terme estudis farmacoepidemiològics, que pertany a l'AEM, en què col·laboren les comunitats autònomes i que rep el suport de les principals societats científiques implicades.

SIDIAP

L'Institut Universitari de la Recerca en Atenció Primària de la Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) gestiona el SIDIAP, que es va crear l'any 2010 per iniciativa de l'ICS i de l'IDIAPJGol i que va néixer amb l'objectiu principal de promoure el desenvolupament de projectes de recerca utilitzant dades procedents de la història clínica de l'e-CAP i d'altres bases de dades complementàries. De fet, aquest és l'objectiu principal: generar bases de dades fiables per a la investigació a partir dels registres de la història clínica electrònica d'atenció primària de l'ICS (e-CAP).

Actualment, el SIDIAP conté informació de l'e-CAP de 274 EAP de Catalunya amb una població assignada de 5.835.000 pacients (80 % de la població catalana).

Dins del camp de l'ús de fàrmacs, amb el SIDIAP es poden fer estudis farmacoepidemiològics, entre d'altres:

- Ús de fàrmacs, patrons d'ús.
- Avaluació de la prescripció mèdica.
- Efectes: efectivitat, efectes adversos, efectes inesperats.

En definitiva, tant la BIFAP com el SIDIAP són eines útils per generar evidència científica sobre qüestions relacionades amb l'ús segur dels medicaments. Recentment, s'han publicat unes recomanacions per desenvolupar estudis *big data* per a la salut pública (AEM, 2020).

Síntesi de l'evolució de la farmacovigilància

A mode de resum, en la història de l'FV, cada nova estratègia metodològica s'ha construït sobre els coneixements i l'experiència acumulats en les etapes anteriors.

1. La notificació espontània permet identificar efectes adversos no descrits abans, i conèixer-ne l'expressivitat clínica, el curs clínic i el pronòstic.
2. La recerca observacional produeix estimacions de risc, és a dir, de probabilitat, i els estudis prospectius, tant si són observacionals com si són assaigs clínics, donen a més a més estimacions de la incidència.
3. La metaanàlisi d'assaigs clínics dona taxes d'incidència i estimacions del risc absolut, bé que en poblacions generalment més sanes que les de la pràctica clínica. Es demostra la complementarietat entre la notificació espontània, la recerca observacional, la metaanàlisi d'assaigs clínics i la recerca sobre activitat a la xarxa.
4. L'FV de quarta generació serà l'enriquiment de la notificació espontània, la recerca observacional i les metaanàlisis d'assaigs clínics amb la recerca en *big data*.

1.3.3 Rellevància dels efectes adversos als medicaments i el seu impacte en salut pública

Tal com assenyala Laporte en les publicacions «Fifty years of pharmacovigilance» (2016) i el discurs *Els efectes adversos dels medicaments i el seu impacte sobre la salut publica* (2018), podem afirmar que:

- Les reaccions adverses a medicaments són una de les causes de malaltia i mort principals.
- Al voltant del 25 % dels pacients ambulatoris en l'atenció primària pateix una RAM, que és greu en un 13 % dels casos.
- Les RAM provoquen entre el 5 i 10 % dels ingressos hospitalaris.
- L'any 2011, de dos a quatre milions de persones van patir lesions greus, inhabilitació o lesions fatals associades a la prescripció de teràpia farmacològica als Estats Units d'Amèrica (EUA), incloent-hi 128.000 morts.
- En general, als països desenvolupats, les RAM poden ser la tercera o la quarta causa principal de mort (darrere de la malaltia cardíaca isquèmica, ictus i càncer, per davant de la diabetis, malaltia pulmonar obstructiva crònica i accidents de trànsit).

  Aquesta xifra és probablement una subestimació, ja que actualment la contribució etiològica dels medicaments és una realitat. En l'estimació de la càrrega de la malaltia induïda per fàrmacs, no s'hi va incloure una varietat

de condicions amb una incidència relativament alta (per exemple, la fractura de maluc o els accidents de trànsit associats a sedants o antidepressius).

- D'altra banda, els últims quinze o vint anys, el consum de medicaments ha augmentat de manera considerable i la polimedicació ha assolit nivells elevadíssims, sobretot entre la gent gran, cosa que facilita les interaccions entre diversos fàrmacs i, en conseqüència, la patologia iatrogènica.
- Els EUM han posat de manifest que els medicaments sovint es prenen innecessàriament durant llargs períodes de temps (durades de tractament excessives, cronificació innecessària) i en dosis innecessàriament altes (per exemple, ibuprofèn 600 mg per al dolor), i es prescriuen a persones per a les quals estan contraindicats.
- L'ús innecessari de medicaments és especialment preocupant perquè és una causa de malaltia, discapacitat i mort.
- La malaltia induïda per drogues i la mort són importants i aparentment són un problema de salut pública que no està ben abordat.

Per tot això, cal tenir en compte la contribució etiològica dels fàrmacs en la patologia comuna.

1.3.4 Errors de medicació

Els errors de medicaments són un dels esdeveniments adversos més comuns en l'atenció primària i poden donar-se en qualsevol etapa de la cadena del medicament. Aquests errors involucren molts individus, processos i sistemes i, per tant, es necessiten estratègies multidisciplinàries per reduir-ne la incidència.

Es defineix com a *esdeveniment advers per medicaments* (EAM) «un dany, greu o lleu, causat per l'ús terapèutic (incloent-hi la falta d'ús) d'un medicament» o «qualsevol dany resultant de l'ús clínic d'un medicament» (Otero, 2007).

Aquestes definicions potser no són gaire explícites, però el que tracten d'expressar és el concepte que aquest terme és més ampli que el de RAM i engloba tant aquestes com els efectes adversos causats pels errors de medicació (EM). Per això, els EAM se solen classificar en dos tipus segons les possibilitats de prevenció (*vegeu la figura 5*):

- **Esdeveniments adversos prevenibles.** Són aquells causats per EM. Suposen, per tant, dany i error. La figura 5 recull un esquema gràfic de la relació entre EAM i EM.
- **Esdeveniments adversos no prevenibles.** Són aquells que es produeixen malgrat un ús apropiat dels medicaments; és a dir, no es produeixen per un error (mal sense error) i es corresponen amb les RAM segons l'accepció tradicional de l'Organització Mundial de la Salut.

La definició d'*error de medicació* conté dos aspectes importants que cal destacar:

- El primer és el caràcter prevenible dels EM, del qual deriva la necessitat d'instaurar estratègies de prevenció.
- El segon és que no tots els errors causen dany i, de fet, afortunadament, la majoria no arriben a produir efectes nocius als pacients.

En aquest context, convé recalcar que els errors són un indicador de «procés» i exerceixen el paper de ser la causa de nombrosos EAM. A la vegada, constitueixen un indicador de «resultat» del funcionament del sistema d'utilització dels medicaments i denoten una baixa qualitat de la terapèutica farmacològica.

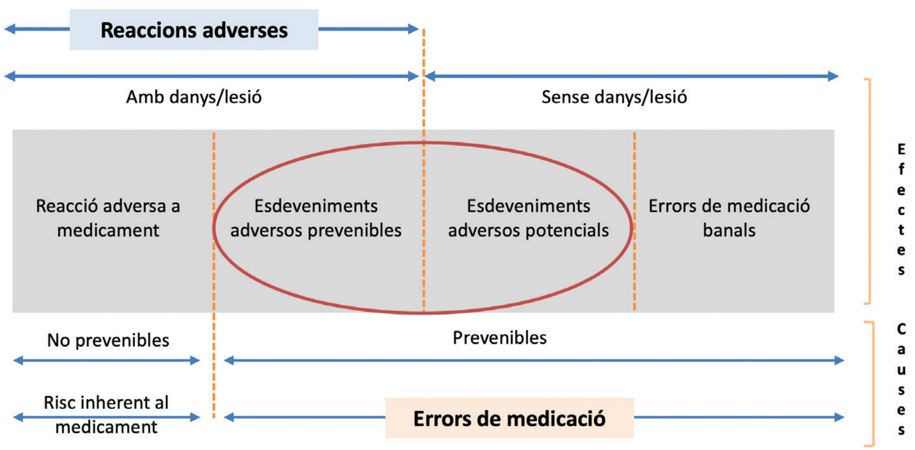
En aquest sentit, és important tenir present la relació entre les RAM i els EM. Hi ha EAM prevenibles que poden ser tant RAM com EM. Ambdós poden produir danys als pacients.

A la figura 5, es detalla la relació entre tots aquests termes: EAM, RAM i EM. Encerclat en vermell, situem el punt d'atenció en el qual s'emmarca aquesta tesi: esdeveniments adversos prevenibles i esdeveniments adversos potencials.

Podem afirmar que la reducció de l'exposició a fàrmacs que poden produir un dany i l'ús d'alternatives amb menys riscos són les úniques formes d'evitar els esdeveniments adversos potencials i prevenibles.

Els EM per definició es consideren prevenibles i sovint associats a un consum inadequat de medicaments. La seva prevenció està lligada a la millora de l'ús dels medicaments.

Figura 5. Relació entre els EAM, les RAM i els EM (adaptada d'Otero, 2007)



1.3.5 Paper dels professionals sanitaris

Com hem dit anteriorment, la contribució dels professionals sanitaris és imprescindible dins de les activitats d'FV.

La Llei de garanties i ús racional de medicaments i productes sanitaris (Llei 29/2006) va establir l'obligatorietat a tots els professionals sanitaris de notificar tota sospita de RAM detectada durant la seva pràctica habitual i enviar-la al més ràpidament possible a l'òrgan competent en matèria d'FV de la comunitat autònoma (CA) corresponent, mitjançant el formulari de la TG.

Les obligacions dels professionals sanitaris en relació amb la notificació de sospites de RAM i al Sistema Espanyol de Farmacovigilància s'estableixen en l'article 6 del Reial decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula l'FV de medicaments d'ús humà.

Quan un professional sanitari comunica un problema de salut que sospita que pot haver estat causat per un medicament, s'inicia el procés que permetrà, en molts casos, la identificació, la quantificació, l'avaluació i la prevenció dels riscos associats a l'ús dels medicaments una vegada que aquests s'han comercialitzat. Tots, en cada nivell assistencial, estem implicats en la detecció i la notificació de les RAM:

- Metges/metgesses (de família, d'altres especialitats, medicina privada o pública).
- Farmacèutics/farmacèutiques (d'oficina de farmàcia, d'hospital, d'atenció primària).
- Infermers/infermeres (de centres de salut, d'hospital).
- Altres professionals: odontòlegs i fisioterapeutes, entre d'altres.

La TG és el formulari de recollida de dades que permet la notificació espontània de les sospites de reaccions adverses a fi de contribuir a conèixer millor el perfil de seguretat dels medicaments. Hi ha diverses formes de comunicar una sospita de RAM: la notificació mitjançant la TG o bé el formulari equivalent en línia dels diferents programes informàtics inclosos en els diferents sistemes de salut <https://www.notificaram.es/Pages/seleccionFormulario.aspx#no-back-button>.

Els estudis preclínics i els assaigs clínics que es fan amb els medicaments abans de comercialitzar-los només n'aporten informació limitada sobre la seguretat.

En els assaigs clínics, el disseny està orientat habitualment a l'avaluació de l'eficàcia com a objectiu principal, i de la seguretat només com a objectiu secundari. A més, a causa del petit nombre de subjectes que hi intervenen, dels criteris per seleccionar-los i de l'escàs temps de seguiment, els assaigs clínics presenten limitacions, com ara la dificultat per detectar reaccions adverses poc freqüents, el desconeixement dels efectes del medicament en pacients exclosos habitualment dels assaigs (infants, ancians, dones gestants, pacients amb pluripatologia o polimedicats...) i la incapacitat per detectar reaccions adverses que puguin aparèixer en tractaments prolongats.

Per tant, l'ús adequat dels medicaments en la pràctica clínica exigeix un coneixement més ampli del perfil de seguretat, per la qual cosa és imprescindible un programa de seguiment i control de les reaccions adverses després de la comercialització.

A Espanya, l'organisme responsable de les activitats d'FV és el Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'Ús Humà (SEFV-H), que integra disset centres autonòmics i un centre coordinador localitzat a l'AEM. Entre les seves activitats hi ha recollir, avaluar i registrar les sospites de RAM i intentar identificar de manera precoç els riscos associats a l'ús d'aquests medicaments.

La via principal del SEFV-H per recollir informació és la notificació de sospites de reaccions adverses a càrrec dels professionals sanitaris emprant el programa de notificació espontània, per mitjà de formularis estandarditzats denominats *Targeta Groga*.

La participació de tots els professionals no acaba amb la detecció i notificació de reaccions adverses sinó que ha d'abastar un paper més proactiu amb relació a la seguretat en l'ús dels medicaments.

Cal implicar-se activament en les activitats de prevenció de riscos. La revisió i adequació de la farmacoteràpia dels pacients, segons les noves evidències de seguretat, és una necessitat i prioritat en els pacients amb risc de iatrogènia. Cal integrar totes aquestes activitats a la pràctica clínica diària.

Participació de la ciutadania

El Reial decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula l'FV de medicaments d'ús humà, incorpora mesures noves per millorar la transparència i la comunicació sobre la seguretat dels medicaments, que atenen el dret a la informació dels pacients i l'increment de la seva participació i confiança en el sistema sanitari. En aquest sentit, es possibilita a més *la participació dels ciutadans* en la notificació de sospites de RAM.

El gener del 2013, l'AEM va posar a disposició dels ciutadans un formulari electrònic mitjançant el qual es pot notificar al SEFV les sospites de RAM. Això també es pot fer en línia a través del formulari electrònic habilitat per a professionals sanitaris i ciutadans: <https://www.notificaram.es/Pages/seleccionFormulario.aspx#no-back-button>.

Paper del farmacèutic d'atenció primària quant a la seguretat farmacològica

Hi ha experiències nacionals i internacionals que destaquen el paper del farmacèutic clínic en els sistemes sanitaris i afirmen que la seva integració en l'equip assistencial es

relaciona amb resultats positius: en la reducció d'hospitalitzacions, resolució de possibles problemes relacionats amb els medicaments, i també en la revisió de la medicació assessorant sobre la retirada de medicaments inapropiats o que poden produir RAM (Glassman, 2013; Tan *et alii*, 2014; Juanes *et alii*, 2018; Pérez Diez *et alii*, 2018; Sloeserwij *et alii*, 2019; Lin *et alii*, 2020).

El FAP pot contribuir i contribueix a millorar la qualitat, la seguretat, l'efectivitat i l'eficiència dels tractaments dels pacients, mitjançant la seva integració en l'equip assistencial i la coordinació amb altres professionals sanitaris per oferir una atenció integrada al pacient (SEFAP, 2016).

Així doncs, és clau que la revisió de la medicació es faci tant a escala poblacional com centrada en la persona, objectiu que permet potenciar el paper més clínic del FAP i millorar l'atenció farmacèutica integrada dels pacients. Totes aquestes funcions estan reflectides en la cartera de serveis dels FAP, elaborada a escala nacional per la Societat Espanyola de Farmacèutics d'Atenció Primària (SEFAP, 2017) i en el document que especifica el mapa de competències del FAP (SEFAP, 2019).

Els àmbits d'actuació del FAP es concentren en set grans punts d'acció, en els quals la seguretat és un dels aspectes clau:

1. Activitat clínica i assistencial centrada en el pacient.
2. Planificació i gestió poblacional.
3. Anàlisi de resultats en salut i de la utilització de medicaments en la pràctica real.
4. Coordinació clínica i continuïtat assistencial.
5. Innovació tecnològica i sistemes d'informació.
6. Gestió del coneixement.
7. Gestió de l'accés als medicaments i productes sanitaris.

En definitiva, el FAP és essencial per aconseguir una gestió coordinada dels tractaments, amb una visió individual i poblacional, que en permeti la selecció segura, eficaç i eficient, i que garanteixi el medicament adequat per al pacient i la utilització correcta.

El repte principal de l'activitat dels FAP se centra a traslladar el coneixement científic sobre la medicació i sobre la millora de la seva utilització a la pràctica clínica. L'expressió *traslladar coneixement* inclou tant la generació com la planificació i implementació de diverses estratègies comunicatives i educatives que arribin als professionals sanitaris, així com als pacients que atenen. També cal posar en valor la participació dels FAP en el desenvolupament d'eines de seguretat en l'ús dels medicaments mitjançant alertes electròniques integrades en la història clínica informatitzada dels pacients.

Finalment, el procés d'atenció farmacèutica és un procés clínic que implica la participació activa del farmacèutic, que coopera amb els professionals sanitaris, en l'atencio als pacients. Participa en la millora de la prescripció, en la presa de decisions, el seguiment i avaluació farmacoterapèutica. Podem definir la *intervenció farmacèutica* com les oportunitats de millora de la farmacoteràpia identificades a partir de diferents sistemes d'informació. Aquestes intervencions constitueixen una contribució a la seguretat del pacient i la qualitat assistencial (Hanlon *et alii*, 2004; Kaboli *et alii*, 2006; Glassman, 2013).

Funcions del farmacèutic d'atenció primària i seguretat en l'ús dels medicaments

Un objectiu estratègic del FAP és promoure la prescripció segura dels medicaments i contribuir a la disminució dels EAM a la població.

Algunes de les accions que es poden dur a terme dins de l'àmbit de la seguretat són:

- *Elaborar, actualitzar i implementar eines electròniques* de suport a la prescripció segura de medicaments. Alguns exemples dins l'entorn de l'Institut Català de la Salut en són:
  - PREFASEG i SELF-AUDIT (eines descrites a l'apartat 1.1.2).
  - Guies terapèutiques per a problemes aguts (@GT). Donen suport quant a dosi màxima i ajustament de la dosi (insuficiència renal, insuficiència hepàtica, edat). També ofereixen una alternativa farmacològica més segura (en embaràs, lactància, edat, al·lèrgies, insuficiència renal i insuficiència hepàtica).
  - Alertes sobre possible no adequació de medicaments.
- *Elaborar, actualitzar i implementar estàndards de qualitat* de la prescripció farmacològica. En aquests estàndards, la seguretat entra en joc, tant pel que fa als indicadors de selecció de medicaments i d'hiperprescripció com als de novetats farmacològiques.
- *Implementar estratègies educatives* com la formació dels professionals sobre la metodologia de la revisió clínica de la medicació.
- *Afavorir la detecció i el registre de problemes* relacionats amb els medicaments.
- *Promoure una notificació correcta de les sospites* de RAM (TG):
  - Desconegudes o inesperades.
  - Mortals o greus (que requereixen ingrés o allarguen l'estada hospitalària, que tenen efectes irreversibles o generen discapacitat, així com les malformacions congènites).

  - Per fàrmacs nous i/o sotmesos a seguiment addicional, identificats amb un triangle negre invertit (▼).
- **Difondre, comunicar proactivament les alertes de seguretat** publicades per les agències reguladores del medicament (AEM, EMA, FDA, etc.).
- **Promoure la prevenció quaternària,** és a dir, el conjunt d'activitats que intenten evitar, reduir i pal·liar el perjudici provocat per la intervenció mèdica, especialment les conseqüències de les intervencions innecessàries o excessives del sistema sanitari. Un exemple seria la detecció de pacients amb gastroprotecció inadequada, és a dir, amb prescripció innecessària.
- **Gestionar el coneixement,** és a dir, donar suport a la presa de decisions terapèutiques que han de prendre els professionals sanitaris, basant-se en l'evidència científica actualitzada, contrastada i independent sobre medicaments. Es fa amb intervencions educatives com són les sessions farmacoterapèutiques als EAP o entrevistes individuals. També es proporciona assessorament farmacoterapèutic als professionals.
- **Detectar àrees de millora i dissenyar intervencions** per a la millora de la seguretat farmacològica. Es poden fer estudis d'utilització de medicaments a escala territorial, de SAP o bé d'EAP. També cal planificar intervencions de millora. Així doncs, es poden utilitzar bases de dades de prescripció i facturació de receptes, o bé altres fonts de dades a partir de les històries clíniques informatitzades. Generalment, la combinació de diferents estratègies d'intervenció és la millor opció, ja que actuen sinèrgicament.

1.4 Pla de gestió de riscos en farmacovigilància

La gestió del risc, en FV, integra totes aquelles activitats dirigides a la prevenció, és a dir, al desenvolupament d'estratègies d'intervenció per minimitzar els riscos dels medicaments i optimitzar-ne els beneficis.

Des del **punt de vista regulador**, la gestió del risc està orientada a la presa de decisions de les autoritats sanitàries que permetin mantenir al mercat medicaments amb una relació benefici-risc favorable, i retirar aquells que evidencien una relació desfavorable.

Des del punt de vista clínic, la gestió del risc està clarament orientada a evitar riscos als pacients i maximitzar els beneficis dels medicaments de forma individual i poblacional.

La gestió dels riscos clínics, i també dels riscos de la medicació, té com a objectiu identificar situacions de risc i implantar les accions necessàries per prevenir-los, reduir-los o bé controlar-ne l'impacte. Tot això, tenint present la impossibilitat d'assolir

un risc zero. Es tractaria d'avançar cap una atenció sanitària més segura, lliure de danys evitables.

Cal remarcar que el procés de gestió de riscos ha de ser d'aplicació contínua. Així doncs, s'ha de tenir en compte que la contribució a la seguretat de cada intervenció o estratègia de gestió del risc té una repercussió positiva i sinèrgica en el resultat final i que actua també en la durada de l'efecte.

Les mesures de minimització de riscos són intervencions de salut pública que tenen per finalitat prevenir o reduir l'aparició de reaccions adverses associades a l'exposició a un medicament, i reduir-ne la gravetat o repercussió en un pacient en cas que finalment es produeixin. Pretenen optimitzar l'ús segur i efectiu d'un medicament durant tot el seu cicle de vida (EMA, 2012). La planificació, implantació i avaluació de la seva efectivitat són elements clau de la gestió de riscos.

1.4.1 Procés d'anàlisi i gestió de riscos

L'FV pretén donar de forma continuada la millor informació possible sobre la seguretat dels medicaments que permeti adoptar les mesures necessàries per assegurar que els medicaments mantinguin una relació benefici-risc favorable per a la població.

En aquest sentit, podem afirmar que el risc d'un medicament és un concepte dinàmic.

Els processos que integren l'FV són:

- L'anàlisi del risc.
- La gestió del risc.

L'anàlisi del risc comporta la identificació de riscos no coneguts, la quantificació i avaluació.

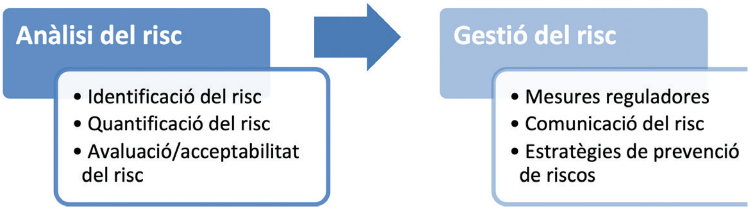
La gestió del risc comprèn les mesures reguladores, la comunicació i la difusió del risc a professionals sanitaris, autoritats sanitàries i població, així com les estratègies de prevenció de riscos.

A la figura 6, es descriuen les diferents etapes que constitueixen l'anàlisi del risc i la gestió del risc un cop avaluat.

Un punt rellevant serà valorar l'acceptabilitat del risc: risc acceptable en les condicions d'ús autoritzades o en certes condicions d'ús específiques i risc inacceptable, motiu pel qual el fàrmac es retiraria del mercat.

D'aquesta valoració, se'n derivaran les mesures reguladores que s'han d'aplicar i que es descriuen a la figura 7.

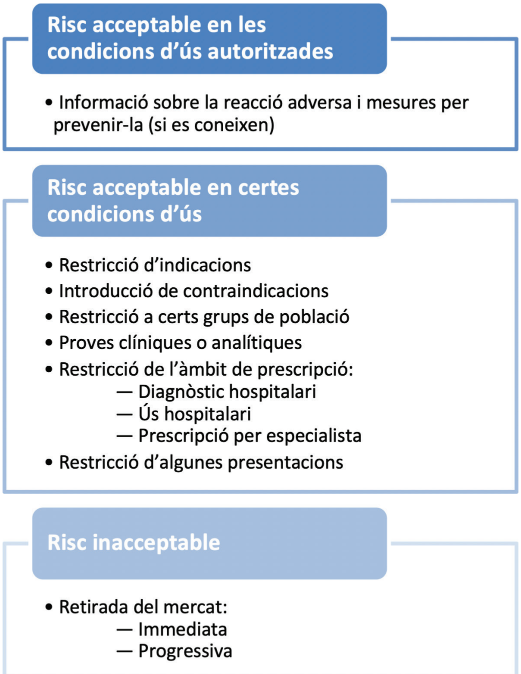
Figura 6. Passos del procés d'anàlisi del risc i la gestió del risc (adaptada de De Abajo *et alii*, 2001)



1.4.2 Mesures administratives de reducció de riscos dels medicaments

L'acceptabilitat del risc d'un medicament i les mesures reguladores que s'han d'aplicar poden ser molt variades. En funció de si el risc és no acceptable o acceptable en les condicions d'ús autoritzades, o bé en certes condicions, les mesures administratives poden anar des de la retirada d'un medicament a la restricció de l'àmbit de prescripció, o fins i tot a l'ús en condicions o subpoblacions específiques. A la figura 7, es descriuen les accions reguladores en funció de l'acceptabilitat del risc identificat. Per exemple, la restricció de les indicacions en el cas de THS, les contraindicacions en el cas dels AINE i aliskirèn o la interacció medicament-medicament en el cas de l'aliskirèn.

Figura 7. Acceptabilitat del risc i mesures reguladores (adaptada de De Abajo Iglesias *et alii*, 2003)



1.4.3 Mesures de reducció del risc en la pràctica clínica

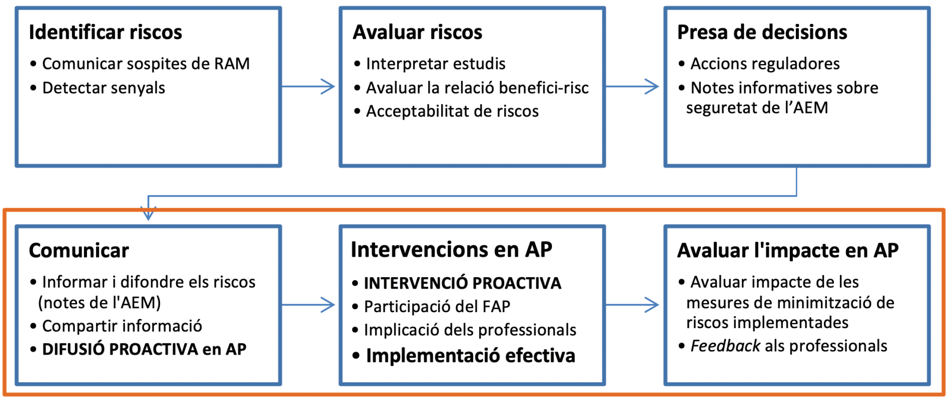
Com hem dit, la gestió dels riscos clínics, i també dels riscos de la medicació, té com a objectiu identificar situacions de risc i implantar les accions necessàries per prevenir-les, reduir-les o bé controlar-ne l'impacte.

Els punts clau són la comunicació proactiva del risc, conjuntament amb les intervencions proactives (generalment educatives amb la identificació dels pacients en risc), per acabar fent-ne el seguiment a fi d'avaluar-ne l'impacte.

És necessària una planificació estratègica de la comunicació del risc, basada en les evidències sobre seguretat i els objectius estratègics per assolir un canvi en la prescripció i en els resultats en salut (Bahri, 2010).

Els passos de la gestió del risc també queden ben reflectits en la figura 8, en la qual s'integra el paper de l'atenció primària (AP) i del FAP.

Figura 8. Passos de la gestió del risc incorporant estratègies de gestió de riscos en l'AP



El FAP, integrat en l'equip multidisciplinari de professionals dins de l'àmbit de l'AP, participa activament en la difusió proactiva de les notes de seguretat emeses per l'AEM, planifica i coordina intervencions proactives, la seva implementació, així com l'avaluació del seu impacte: comunicar, intervenir, avaluar i redefinir intervencions si és necessari.

1.4.4 Estratègies d'intervenció en farmacoteràpia i seguretat

Estratègies d'intervenció en farmacoteràpia

Si ens centrem en les intervencions en prescripció, diverses revisions sobre l'impacte de les intervencions pel que fa a l'optimització dels hàbits de prescripció (Grimshaw *et alii*, 2004; Ostini *et alii*, 2009; Ivers *et alii*, 2012; Hurst, 2013) posen de manifest

que aquestes intervencions poden ser positives. Encara que l'impacte és moderat individualment, el baix cost i la possibilitat de modulació, amb reforç de la informació, proporcionen un potencial enorme per optimitzar la prescripció i prevenir iatrogènia medicamentosa.

En aquest sentit, diferents estudis han avaluat l'impacte d'intervencions, com ara les entrevistes individuals als professionals (O'Brien *et alii*, 2007), l'ús de material educatiu (Giguère *et alii*, 2012), l'enviament de correus electrònics als professionals (Atherton *et alii*, 2012; Goyder, 2015), les auditories i la facilitació de *feedback* als professionals (Ivers *et alii*, 2012; Hurst, 2013).

També hi ha evidències que les intervencions més efectives són aquelles que s'implementen en combinació amb altres intervencions, o aquelles que són individualitzades, participatives, adaptades a l'entorn, que es repeteixen al llarg del temps, que tenen un seguiment adequat i que disposen d'un bon material de suport (Grimshaw *et alii*, 2004; Ostini *et alii*, 2009; Vratsistas-Curto, 2017).

Per tot això, en planificar intervencions de millora, hem de tenir en compte que les intervencions més efectives són l'auditoria amb retorn de la informació, les entrevistes individualitzades i estructurades, els sistemes d'avisos electrònics a la història clínica i la formació amb metodologia de discussió de casos clínics. Cal remarcar que les intervencions a mida i adaptades a l'entorn poden tenir millors resultats. Finalment, s'ha de tenir present que la combinació de diferents estratègies d'intervenció és la millor opció, ja que actuen sinèrgicament.

Estratègies d'intervenció i seguretat

Si ens centrem en la seguretat, disposem de literatura sobre intervencions i l'impacte de les alertes de seguretat. S'han de destacar les revisions sistemàtiques sobre intervencions (O'Connor, 2010; Lasser *et alii*, 2006; Nkeng *et alii*,2012) i en relació amb l'impacte de les alertes (Dusetzina *et alii*, 2012; Piening *et alii*, 2012*a*; Piening *et alii*, 2012*b*; Gridchyna *et alii*, 2014; Goedecke *et alii*, 2018).

Alguns estudis han avaluat l'efecte de diverses alertes de seguretat a medicaments o grups farmacològics, tant nacionals (Peiró *et alii*, 2005*a*; Ortega *et alii*, 2007; Elizondo-López *et alii*, 2008; Mosquera, 2009; Sanfélix-Gimeno *et alii*, 2009; Carracedo-Martínez *et alii*, 2010; Peiró *et alii*, 2005*b*; Peiró *et alii*, 2006) com internacionals (Wilkinson *et alii*, 2004; Haas *et alii*, 2004; Hersh *et alii*, 2004; Wysowski *et alii*, 2005; Faber *et alii*, 2005; Hemminki, 2004; Guay *et alii*, 2007; Valiyeva *et alii*, 2008; Starner *et alii*, 2008; Valluri *et alii*, 2010), i s'observa una àmplia variabilitat en el seu impacte.

Dues revisions sistemàtiques (Dusetzina *et alii*, 2012; Piening *et alii*, 2012) coincideixen que l'impacte de les alertes de seguretat és variable. Hi influeix la mateixa complexitat de les intervencions en prescripció i la comunicació del risc, i coincideixen

en la necessitat de millorar les estratègies de comunicació i d'identificar els factors associats a respostes ràpides i sostingudes a la comunicació de risc.

Piening *et alii* (2012), en una revisió sistemàtica, proporcionen una visió general d'estudis que van avaluar l'impacte de les advertències de seguretat, i assenyalen que la seguretat relacionada amb una acció reguladora pot tenir algun impacte en la pràctica clínica, encara que sense ser concloent.

A més, es posa de manifest la dificultat d'establir comparacions entre estudis que avaluen l'impacte de les alertes de seguretat per les diferents metodologia, seguiment, anàlisi estadística, medicaments o entorns assistencials (Piening *et alii*, 2012; Gridchyna *et alii*, 2014; ENCePP, 2017; Goedecke *et alii*, 2018).

En aquest sentit, afirmen que l'efecte de noves evidències de seguretat sobre la prescripció de medicaments és un tema controvertit i no gaire ben estudiat a causa de la complexitat de les intervencions en prescripció, ja que múltiples factors hi poden influir: metge d'atenció primària, pacient, especialista, experts, indústria farmacèutica, mitjans de comunicació, organització sanitària o, fins i tot, aspectes del mateix medicament (el temps de comercialització o l'existència d'alternatives). No menys important és el tipus de risc comunicat, o la gravetat dels riscos i la percepció que en tenen els professionals i el mateix pacient.

Tots aquests factors fan que la comunicació de la informació sobre FV sigui complexa. Bahri (2010) proposa un enfocament estratègic per comunicar informació sobre seguretat dels medicaments (i també d'eficàcia). Això inclou acordar objectius que siguin mesurables, basar-se en l'evidència i seguir un procés cíclic de planificació, implementació i avaluació de la comunicació.

Tal com ens descriuen Hoffman *et alii* (2014), per ajudar a guiar les decisions de prescripció de medicaments amb riscos de seguretat emergents després de la comercialització, l'FDA (i altres organismes reguladors com l'AEM) emet advertiments de seguretat, que sovint han modificat de manera efectiva els comportaments de prescripció.

Tanmateix poden ser necessàries nombroses alertes per desencadenar un efecte, l'impacte en els patrons de prescripció. Alguns cops, l'acció reguladora també pot tenir com a conseqüència involuntària privar els pacients de medicaments eficaços i segurs (efectes no desitjats).

Com en la majoria de les àrees de comunicació de risc, les advertències i alertes de seguretat semblen més efectives quan són específiques, ofereixen alternatives de prescripció i es repeteixen en el temps.

Els objectius d'una estratègia de comunicació (Bahri, 2010) haurien de ser:

- **Específics** del risc, del canvi de comportament esperat.
- **Mesurables** per poder avaluar-la.

- **Adequats** per donar resposta al problema de seguretat.
- **Realistes**, tenint en compte l'entorn, cultura de seguretat, pensant en el canvi previst, desitjat.
- **Limitats en el temps**: s'ha de fixar un període de temps realista per completar l'estratègia.

També convé analitzar la situació, conèixer l'audiència, així com possibles barreres i facilitadors del canvi desitjat.

De fet, uns altres estudis han suggerit que les alertes han de ser concises, donar-se a conèixer de manera activa a través de mitjans científics i tradicionals, oferir opcions de prescripció immediata i advertir dels riscos per provocar canvis significatius de prescripció (Dusetzina *et alii*, 2012).

Més recentment, una revisió sistemàtica (Goedecke *et alii*, 2018) sobre la mesura de l'impacte de les intervencions reguladores de medicaments fa una sèrie de consideracions metodològiques i ens proporciona una visió general i descriptiva dels mètodes analítics per investigar l'impacte de les intervencions.

Aquests autors conclouen que, tot i que l'avaluació de l'impacte en salut pública de les intervencions reguladores és important, actualment no hi ha cap enfocament metodològic comú que ens orienti en com s'ha de portar a terme aquesta avaluació.

L'avaluació de totes aquestes intervencions de minimització del risc, de la seva eficàcia, és un repte. Destaquem les publicacions que en aquest sentit ens guien amb relació a l'avaluació de les mesures de minimització de riscos:

- Prieto *et alii*, 2012.
- Banerjee *et alii*, 2014.
- Guia de bones pràctiques de l'EMA (2017).
  - El mòdul V, sobre mesures de minimització de riscos, ens dona les bases de les **mesures rutinàries** de minimització de riscos.
  - El mòdul XVI, sobre mesures de minimització de riscos, ens dona les bases de les **mesures addicionals** de minimització de riscos.
- Guia ENCePP (2018).

L'efectivitat de les intervencions es pot mesurar per l'impacte sobre els coneixements, actituds i comportaments dels professionals i pacients, i pels resultats en seguretat.

Prieto *et alii* (2012) proposen una avaluació dual de les mesures de minimització de riscos posades en pràctica. Es tractaria d'avaluar-ne l'eficàcia diferenciant l'avaluació segons els indicadors de procés i de resultats finals sempre que aquests siguin possibles.

Banerjee *et alii* (2014) proposen un model amb cinc nivells d'avaluació que van des de la planificació i implementació fins als resultats sobre els coneixements, la percepció del risc, la modificació del comportament (prescripció) i la correlació amb resultats finals més clínics de seguretat.

El temps de reacció als problemes de seguretat és lent. Els mètodes d'avaluació s'han d'adaptar als riscos, la implementació duta a terme i el fàrmac implicat.

Comunicació del risc

La comunicació del risc és un punt clau. Encara que pocs estudis l'examinen, la revisió de Dusetzina *et alii* (2012) suggereix que la comunicació dirigida a subpoblacions en risc, avisos repetits o seqüencials, advertències específiques, avisos de seguiment clínic i de proves de laboratori, s'ha associat amb millors resultats.

En relació amb l'impacte de les alertes de seguretat, l'aproximació conceptual d'aquests autors (Dusetzina *et alii*, 2012) inclou uns aspectes ben definits que influeixen en els resultats:

- Mètode de comunicació.
- Contingut de la comunicació.
- Expectatives dels efectes de la comunicació.
- Altres possibles efectes de la comunicació.

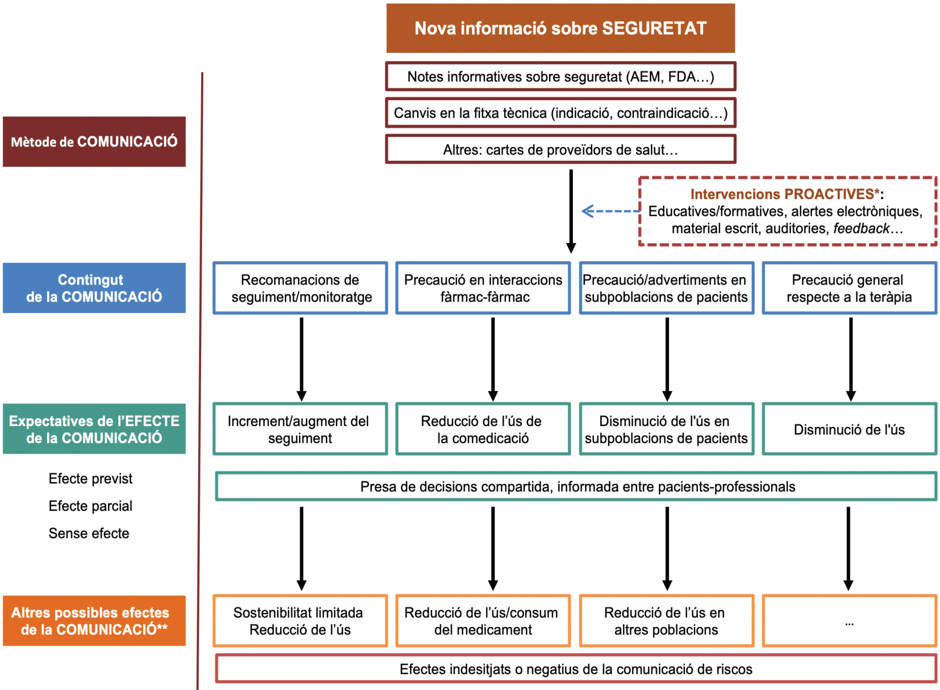
En la figura 9, es representen aquests punts de l'aproximació conceptual de Dusetzina *et alii* (2012), en la qual, fent-ne una adaptació, se situen les intervencions proactives (educatives/formatives, alertes electròniques, material escrit, auditories, *feedback* als professionals) que complementarien les accions reguladores de l'administració sanitària (publicació d'alertes de seguretat amb una difusió habitual dels comunicats). Addicionalment, i en relació amb altres possibles efectes de la comunicació, es fa menció que cal tenir en compte possibles efectes indesitjats o negatius, i fins i tot la conseqüència involuntària de privar els pacients de medicaments eficaços i segurs que els són necessaris.

D'aquesta forma, les intervencions proactives, planificades pel farmacèutic integrat en els equips multidisciplinaris en el seu àmbit de treball, les situaríem ja en els primers passos de la comunicació dels riscos, tot just quan es publiquen les notes informatives sobre nous aspectes de seguretat.

Cal remarcar que les intervencions proactives tenen l'objectiu de reforçar el missatge de les notificacions emeses per l'administració reguladora. L'objectiu clau és promoure un canvi en els hàbits de prescripció dels medicaments o grups farmacològics afectats per la nova evidència de seguretat. Poden ser sessions formatives per als professionals amb material escrit, incorporació d'alertes electròniques que s'activin en el moment de la prescripció, auditories, o seguiment i *feedback* als professionals, entre d'altres.

En aquest sentit, és rellevant planificar el mètode de comunicació i també el seu contingut, els missatges clau que seran específics per a cada alerta de seguretat.

Figura 9. Aproximació conceptual sobre una revisió sistemàtica dels efectes adversos comunicats per l'FDA (adaptada de Dusetzina *et alii*, 2012)



* Específiques de cada alerta de seguretat

** Varietat d'altres possibles conseqüències de la comunicació d'efectes adversos que inclouen: comunicació de riscos sense efectes, canvis a teràpies alternatives o complementàries, canvis en la dosificació o freqüència d'ús del medicament objecte de l'alerta i no prescripció.

1.4.5 Pla de gestió de riscos, com es passa a l'acció, abordatge clínic

La seguretat dels pacients, entesa com la dimensió de la qualitat assistencial que busca reduir i prevenir els riscos associats a l'atenció sanitària, està adquirint un interès creixent i és un dels eixos de la política sanitària.

Prevenció de les RAM

Per prevenir la majoria dels efectes indesitjats, les RAM, les mesures més adequades s'han de centrar en la revisió de la medicació i els principis de la prescripció prudent (Butlletí Groc, 2010):

- Prescriure els fàrmacs només quan es considera que el pacient els necessita i se'n pot beneficiar.
- Seleccionar el fàrmac amb la relació benefici-risc més favorable.

- Revisar si el pacient presenta alguna contraindicació o factor de risc que augmenti la probabilitat d'efectes indesitjats.
- Individualitzar la dosi i la pauta d'administració segons les característiques de cada pacient.
- Planificar el seguiment del tractament (objectiu terapèutic, durada del tractament, visites de control, etc.).
- Compartir aquesta informació amb el pacient, amb l'objectiu que sigui més autònom en relació amb el seu tractament.

Hem de remarcar també la importància que la informació terapèutica i la formació continuada siguin independents de la indústria farmacèutica.

Amb relació a aquests punts, O'Connor (2010) ens aporta informació sobre com prescriure medicaments de forma més segura. En aquest sentit, considera que cinc criteris anomenats STEPS (corresponen a criteris de seguretat, tolerabilitat, efectivitat, preu i pauta senzilla) poden ajudar els metges a decidir prescriure, o no, una nova medicació o bé triar una alternativa més antiga (i, generalment, més eficient). Tot i que el model STEPS es va desenvolupar originalment com una eina per avaluar nous medicaments, es va veure que resultava útil per prendre una decisió clínica en un pacient concret.

Així doncs, el model STEPS també es pot utilitzar a l'hora de decidir si s'ha de prescriure un medicament amb un avís en caixa negra, amb un problema de seguretat.

Ens podem preguntar: existeixen alternatives igualment eficaces i segures? El benefici potencial del medicament supera la preocupació per la seguretat?

A escala nacional i local, també disposem d'algorismes d'avaluació i revisió que inclouen criteris o dimensions similars. La metodologia de revisió de la medicació de la SEFAP (Amado Guirado *et alii*, 2012; Amado Guirado, Martin Cantera, 2013) inclou un algorisme de revisió que valora per a cada medicament els criteris relacionats amb la indicació, adequació, efectivitat, seguretat i pacient. Aquests criteris també els va adoptar l'estratègia d'atenció a la cronicitat i es van plasmar en el document *Ús racional de medicaments: maneig bàsic de la medicació en el pacient crònic: conciliació, revisió, desprescripció i adherència*, del Departament de Salut, 2015 (PPAC, 2015).

Es tracta d'una metodologia d'optimització dels tractaments farmacològics en els pacients crònics, mitjançant la implantació de procediments interdisciplinaris, entre els quals es troba el de la revisió de la medicació. Aquestes dimensions s'han de valorar segons les necessitats concretes d'un pacient, és a dir, revisar la medicació centrada en la persona.

Tots es poden utilitzar, igual que els criteris STEPS, per revisar la idoneïtat d'un tractament en un pacient i decidir continuar un tractament, substituir-lo o retirar-lo.

Un punt addicional estaria emmarcat dins del procés de la translació de les noves evidències científiques a la pràctica clínica assistencial (Grol, Grimshaw, 2003). Aquest seria el cas de les evidències en seguretat i de la publicació de les notes informatives de l'AEM o d'altres administracions reguladores.

Mesures de minimització de riscos

Dins de les mesures de minimització de risc, destaquen les intervencions destinades a prevenir o reduir l'aparició d'efectes adversos. Es tracta de reduir les RAM associades a l'exposició a un medicament, amb l'objectiu de reduir-ne la gravetat i l'impacte en el pacient individualment i en la població general.

La planificació i la implementació de mesures de minimització de riscos i l'avaluació de la seva eficàcia són elements clau de la gestió de riscos (Bahri, 2010; Prieto *et alii*, 2012; Banerjee *et alii*, 2014; EMA, 2017; ENCePP, 2018).

En aquest sentit, la directriu sobre bones pràctiques d'FV de l'EMA (2017*b*), concretament el mòdul XVI, sobre mesures de minimització de riscos, ens dona les bases de les mesures addicionals de minimització de riscos que seran necessàries per gestionar alguns riscos o bé per millorar la relació benefici-risc d'un medicament. Aquesta directriu també orienta sobre la selecció d'eines i l'avaluació de la seva eficàcia.

La majoria dels problemes de seguretat s'aborden amb mesures rutinàries que estan descrites en el mòdul V, sobre mesures de minimització de riscos (EMA, 2017*a*), com poden ser la modificació del prospecte i la fitxa tècnica, entre d'altres.

Totes aquestes directrius i mesures es poden aplicar i poden guiar les accions que s'han de prendre dins de l'entorn de l'atenció primària. És a dir, poden ser útils en la planificació d'accions de reducció del risc.

En aquest sentit, el document remarca que cada problema de seguretat s'ha de considerar individualment i la selecció de la mesura de minimització de riscos més adequada ha de tenir en compte una sèrie d'aspectes:

- La gravetat de la reacció adversa (i també de la RAM potencial).
- La gravetat en relació amb l'impacte en el pacient.
- L'evitabilitat o bé les accions clíniques necessàries per mitigar-ne el risc.
- La indicació.
- La via d'administració.
- La població objectiu.
- L'àmbit assistencial on s'ha d'utilitzar el medicament.

Podem afirmar que les mesures de minimització de riscos tenen per objectiu optimitzar l'ús segur i eficaç d'un medicament al llarg del seu cicle de vida. En aquest sentit, la relació benefici-risc d'un medicament es pot millorar mitjançant:

- La reducció de la càrrega de les reaccions adverses.
- L'optimització del benefici.
- La selecció de pacients específica, o bé l'exclusió per utilitzar-lo.
- La gestió del tractament (per exemple, règim de dosificació concret, proves de seguiment pertinents, seguiment del pacient).

Per tant, les mesures de minimització de riscos haurien de guiar l'ús òptim d'un medicament en la pràctica clínica amb l'objectiu de donar suport a la indicació del medicament correcte, en la dosi correcta, en el moment adequat, al pacient correcte i amb la informació i el seguiment adequats.

Com hem dit, també serà rellevant que els problemes de seguretat es prioritzin segons la freqüència, la gravetat i l'impacte en la salut pública, així com l'evitabilitat.

Actualment, es disposa d'una varietat d'eines per minimitzar el risc addicional i sabem que és un camp que està en desenvolupament continu. En aquest sentit, cal tenir en compte que els avenços tecnològics i les eines de prescripció electrònica assistida (PEA) complementen els programes de seguretat i el material educatius.

La implementació d'aquestes mesures addicionals requereix la contribució de tots els agents implicats: pacients i professionals de la salut, indústria farmacèutica i administració.

D'altra banda, és necessària l'avaluació per assegurar que es compleixen els objectius fixats. En aquest sentit, també cal tenir en compte els esforços que es requereixen dels professionals sanitaris i els pacients en aplicar les mesures de minimització del risc. És important garantir que les mesures de minimització de riscos addicionals, inclosa l'avaluació de la seva eficàcia, no siguin a costa d'una càrrega excessiva per al sistema de salut, els titulars d'autoritzacions de comercialització, els reguladors i, sobretot, els pacients.

Les mesures han de tenir com a objectiu últim facilitar la presa de decisions informades, donar suport a la minimització del risc en el moment de prescriure i dispensar i/o utilitzar un medicament. Aquestes mesures poden ser molt diferents d'acord amb el propòsit, el disseny, la població objectiu i la complexitat. Així, les mesures es poden utilitzar per:

- Guiar la selecció del pacient.
- Excloure els pacients en els quals està contraindicada la utilització.
- Donar suport al seguiment/monitoratge del tractament per als riscos importants.

- Gestionar una reacció adversa després de la detecció.
- Minimitzar el risc d'errors de medicació.
- Garantir l'administració adequada.

Es poden implementar programes educatius amb l'objectiu de minimitzar riscos. El focus del material educatiu ha d'estar en el risc, i ha de proporcionar missatges clars i concisos. Cal tenir en compte que els objectius que es fixin han de ser viables.

En relació amb els programes educatius dirigits a professionals de la salut, l'objectiu ha de ser donar recomanacions específiques sobre:

- L'ús (el que s'ha de fer).
- Les contraindicacions (el que no s'ha de fer).
- Els advertiments (el tractament / la gestió de les reaccions adverses) associats amb el medicament.
- Les especificacions dels riscos que necessiten mesures addicionals de minimització, incloent-hi:
  - La selecció dels pacients.
  - La gestió del tractament: dosificació, proves, seguiment, procediments d'administració especial o de dispensació.
  - La informació que s'ha de donar als pacients.

Amb relació a les eines pedagògiques destinades als pacients i/o cuidadors, l'objectiu ha de ser millorar els coneixements dels pacients o els seus cuidadors quant als riscos i els primers signes i símptomes de reaccions adverses específiques.

Unes altres mesures de minimització de riscos serien els sistemes de distribució controlada (prescripció i dispensació hospitalària de certs medicaments) i el programa de prevenció d'embaràs (és un conjunt d'intervencions dirigides a minimitzar l'exposició a un medicament amb efectes teratogènics durant l'embaràs).

Eficàcia de les mesures de minimització de riscos

L'avaluació de l'eficàcia hauria d'abordar diferents aspectes de la minimització de riscos:

- El procés en si mateix (és a dir, en quina mesura el programa s'ha implementat).
- L'impacte en el coneixement i hàbits de prescripció (és a dir, la mesura o les mesures a què afecta el canvi de comportament).
- El resultat (és a dir, en quina mesura es van complir els objectius predefinits de minimització de riscos, a curt i llarg termini).

En el disseny d'una estratègia d'avaluació, hem de valorar quins aspectes del procés i dels resultats es poden mesurar de manera realista. També s'han de considerar i planificar el moment de l'avaluació de cada aspecte de la intervenció i la mesura de l'eficàcia. Així mateix, caldria pensar a controlar si la intervenció de minimització de riscos pot haver tingut conseqüències no desitjades (negatives).

En relació amb els indicadors de procés, han de complementar, però no substituir, l'avaluació de l'assoliment dels objectius de les mesures de minimització de riscos.

1.4.6 Pla de gestió de riscos al servei d'Atenció Primària Alt Penedès-Garraf

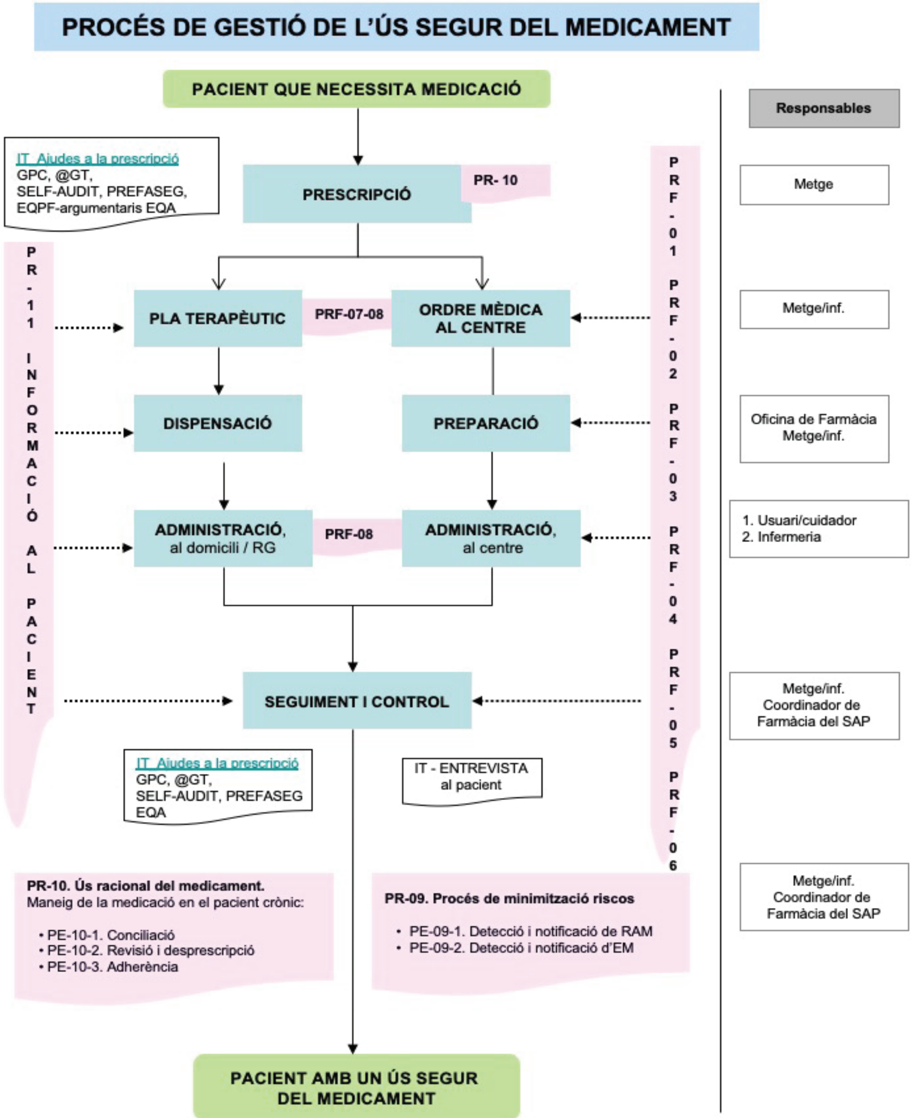
La seguretat del pacient respecte de l'ús dels medicaments té com a missió garantir al pacient una prescripció, administració i seguiment segur dels medicaments, a més de reduir les probabilitats d'aparició d'esdeveniments adversos relacionats amb els medicaments al llarg de tot el procés assistencial.

En el nostre àmbit d'influència, un equip multidisciplinari de professionals, coordinat pel FAP, va elaborar i consensuar un procés de gestió de l'ús segur dels medicaments. Aquest procediment abraça tota la cadena del medicament, des de la prescripció, preparació, administració, dispensació, seguiment i control fins a la informació i utilització que en fa el pacient (*vegeu la figura 10*).

El punt de seguiment i control de la medicació dels pacients preveu dos procediments:

- L'ús racional del medicament, que se centra en el maneig de la medicació en el pacient crònic.
- El procés de gestió de riscos, concretament, el procediment de minimització de riscos (*vegeu la figura 11*), que inclou tant la detecció i la notificació de RAM com d'EM.

Figura 10. Fluxograma del procés de gestió de l'ús segur dels medicaments al SAP Alt Penedès - Garraf



PRF01: Procediment de control d'estocs i avaluació

PRF02: Procediment de control de caducitats

PRF03: Procediment de medicaments termolàbils

PRF04: Procediment de medicaments multidosi

PRF05: Procediment de control de mòrfics

PRF06: Procediment de control dels medicaments urgents

PRF07: Procediment d'ús segur del medicament: prescripció, administració per part del pacient, monitoratge i avaluació

PRF08: Procediment d'administració segura als CAP

PR-09: Procés de minimització del risc

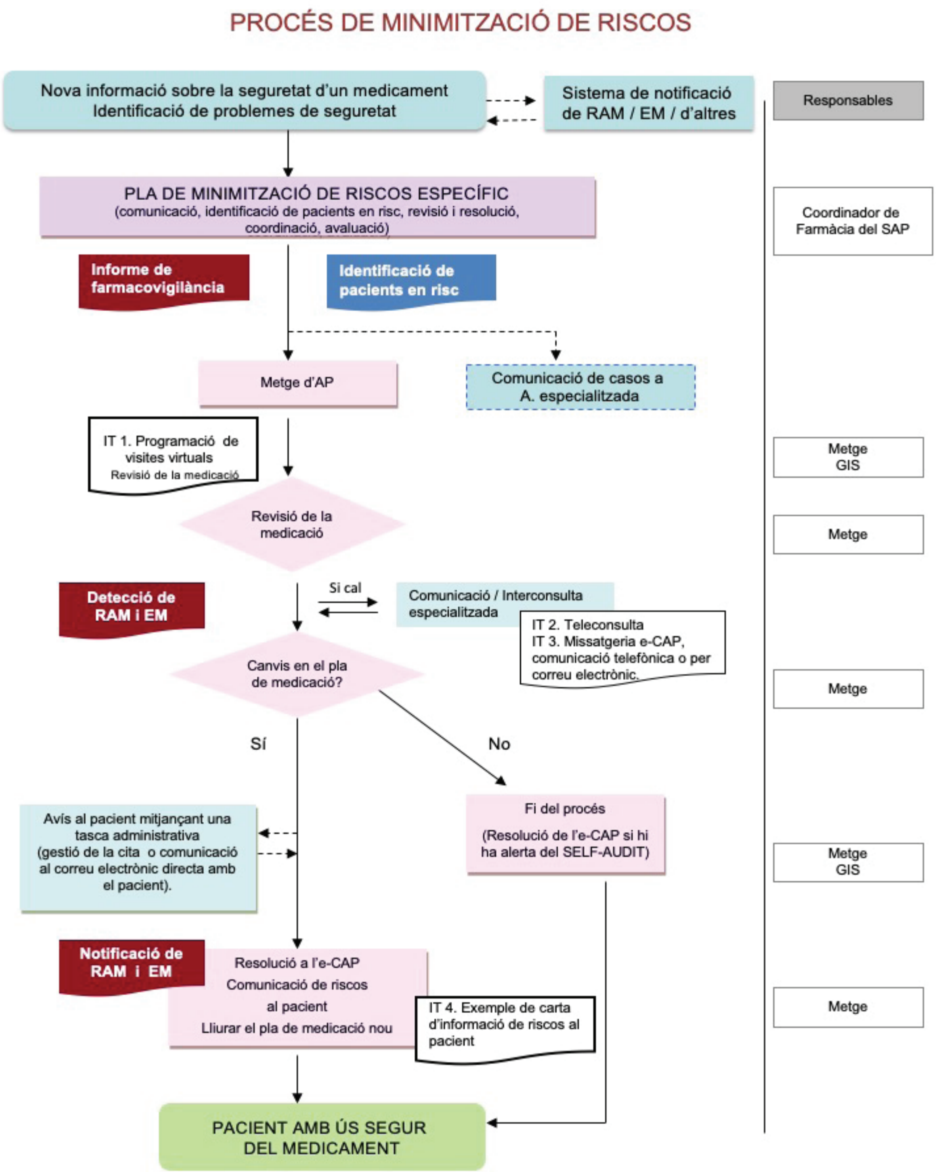
- PE-09-1. Detecció i notificació de RAM
- PE-09-2. Detecció i notificació d'EM

PR-10: Ús racional del medicament. Maneig de la medicació en el pacient crònic

- PE-10-1. Conciliació
- PE-10-2. Revisió i adequació/desprescripció
- PE-10-3. Adherència

PR-11: Informació al pacient sobre la seguretat dels medicaments

Figura 11. Fluxograma del PMR en l'ús de medicaments al SAP Alt Penedès - Garraf



RAM: reacció adversa al medicament
EM: error de medicació
IT: instrucció de treball

Aquest procediment preveu que, per a cada aspecte de seguretat susceptible de millora, la Unitat de Farmàcia del SAP (d'acord amb l'equip multidisciplinari de treball i direcció) planifica una estratègia proactiva específica davant la publicació de noves evidències de seguretat o detecció de problemes de seguretat en l'ús de medicaments. Les fases clau del procediment de minimització de riscos (PMR) són: planificació, difusió activa i implementació, revisió i resolució, coordinació, informació a professionals i pacients, seguiment i avaluació de resultats, així com definició dels responsables de cada etapa.

La informació que es proporciona al pacient sobre els riscos es considera que és un punt rellevant. Especialment, en medicaments o grups farmacològics d'ús ampli, com són els AINE (com a tractament simptomàtic i susceptibles d'automedicació) i les benzodiazepines, entre molts d'altres.

El PMR, elaborat, pretén que els professionals el coneguin i n'apliquin els continguts:

- Les mesures de minimització de riscos planificades en cada cas i per a cada risc.
- Les eines de prescripció electrònica assistida disponibles a l'entorn de l'estació clínica de treball (e-CAP).
- Altres aspectes que els permetin efectuar intervencions destinades a prevenir problemes relacionats amb els medicaments.

La revisió de la medicació també és un punt clau, després de la comunicació de nous riscos. Cal valorar la idoneïtat de seguir amb el tractament o planificar-ne una retirada.

Per finalitzar, cal fer-ne un seguiment de la farmacoteràpia, de l'impacte de les mesures implementades.

1.5 Experiències prèvies al SAP Alt Penedès - Garraf en relació amb les alertes de seguretat

En aquest punt es descriuen les experiències portades a terme, en relació amb la seguretat en l'ús dels medicaments i les alertes de seguretat al SAP Alt Penedès - Garraf, liderades per la Unitat de Farmàcia.

Concretament, es descriu una intervenció educativa sobre l'ús dels AINE inhibidors de la ciclooxigenasa-2 (coxibs) i el disseny i ús d'eines de prescripció electrònica assistida sobre seguretat de la farmacoteràpia.

1.5.1 Experiència d'intervenció sobre l'ús dels antiinflamatoris no esteroidals inhibidors de la ciclooxigenasa-2 (coxibs)

Dos nous fàrmacs (rofecoxib i celecoxib) apareixen al mercat l'any 1999 i condicionen, als pocs mesos, variacions en la prescripció dels AINE en el nostre àmbit. La seva prescripció va arribar a representar un 22 % de la prescripció total d'AINE, ja que van ser àmpliament promocionats com a AINE amb activitat antiinflamatòria similar als tradicionals, però amb menys toxicitat gastrointestinal, tot i no tenir evidències clares d'un millor perfil de seguretat: estudi CLASS (Silverstein *et alii*, 2000) per al celecoxib i l'estudi VIGOR (Bombardier *et alii*, 2000) per al rofecoxib.

Al SAP Alt Penedès-Garraf es van dur a terme una sèrie d'intervencions educatives i/o de seguiment en tres treballs consecutius sobre l'ús dels coxibs. Els estudis seqüencials van ser:

1. *Estudi d'intervenció educativa*. Estudi en el qual es va avaluar la tendència de la prescripció de coxibs després de fer una intervenció educativa, administrada als metges d'AP (Rosich *et alii*, 2005).

   La intervenció educativa efectuada es va associar amb una disminució de la prescripció de coxibs i la millora en la selecció d'AINE. Aquesta disminució es va mantenir a llarg termini i es va reduir el cost del tractament al dia.

   No obstant això, la coincidència amb l'alerta de l'AEM i alguns elements del disseny van limitar les possibilitats d'atribució causal d'aquests resultats a la intervenció educativa, que, previsiblement, es van deure a la interacció entre els dos tipus d'intervenció (educativa més comunicació de l'alerta).

2. *Estudi d'intervenció educativa* vs. *intervenció administrativa*. Estudi de seguiment de la prescripció en el qual es van comparar els resultats de la intervenció educativa amb els de la intervenció administrativa (requeriment de validació sanitària).

   En comparar els resultats de les dues intervencions consecutives informativa-educativa i administrativa (requeriment de validació), es va observar que la reducció dels nivells de coxibs (−40,7 %) postvalidació en el nostre territori va ser similar a la disminució de consum obtinguda en la intervenció educativa més l'alerta (−36,8 %). L'impacte sobre els indicadors de la qualitat de la prescripció va ser més gran amb la intervenció educativa (17,4 %) respecte a la intervenció administrativa (6,6 %).

3. *Estudi indicació-prescripció*. En aquest estudi es va avaluar l'adequació de la prescripció de coxibs en els pacients que estaven consumint aquests fàrmacs (dades personals, any 2004).

Ens vam preguntar si, malgrat les reduccions consecutives que s'havien produït després de les dues intervencions i les successives comunicacions de risc cardiovascular que es van succeir durant l'any 2004 i 2005, es mantenien criteris d'adequació en la prescripció. Es va observar que un 17 % de pacients (26/152) estaven consumint un coxib (celecoxib) malgrat tenir una patologia cardiovascular.

Vam concloure que tota estratègia d'intervenció (educativa o administrativa) ha de dirigir-se fonamentalment a la millora de l'adequació dels tractaments.

Previsiblement, la interacció d'efectes (intervenció educativa, assaigs clínics publicats, alertes de seguretat emeses, mesures de l'administració sanitària, validació sanitària, debat científic, difusió al públic feta pels mitjans de comunicació) va influir en la reducció de les prescripcions al llarg del temps.

1.5.2. Eines de prescripció electrònica assistida en relació amb la notificació d'alertes de seguretat

El desenvolupament de les noves tecnologies de la informació i la comunicació (TIC) ha comportat un avenç important en seguretat. En aquest sentit, les TIC han suposat el desenvolupament d'eines de prescripció electrònica assistida (PEA) en l'àmbit de l'AP de salut de l'Institut Català de la Salut (ICS).

Aquest fet ha suposat un canvi qualitatiu en la forma de treball dels professionals i ha garantit i facilitat una millora de la qualitat assistencial, en concret per la seva capacitat de prevenir errors i de facilitar la presa de decisions.

Així, els projectes desenvolupats i relacionats amb les alertes de seguretat són:

- *Prescripció farmacològica segura* (PREFASEG), programa que actua en línia facilitant la presa de decisions als professionals (Catalán *et alii*, 2011; PREFASEG, 2019).
- *SELF-AUDIT de prescripció*, eina que facilita la revisió sistemàtica de la medicació dels pacients crònics (SELF-AUDIT, 2019).

Aquests projectes els han desenvolupat equips de treball multidisciplinaris, concretament, grups de professionals de l'ICS (metges, farmacèutics i farmacòlegs) i l'empresa AIA (Aplicacions Informàtiques Avançades) com a soci tecnològic.

Els han implementat dins dels territoris els coordinadors de farmàcia de l'ICS, i s'han actualitzat i ampliat de forma periòdica amb l'objectiu de donar suport a les decisions dins la pràctica clínica diària.

En tots els projectes desenvolupats es fa servir, com a base, la història clínica electrònica (anomenada *estació clínica de treball d'atenció primària* o *e-CAP*) que utilitzen els professionals.

Aquestes eines pretenen contribuir que la prescripció farmacèutica sigui més segura i efectiva, actuant de manera preventiva, donant suport a la presa de decisions sobre terapèutica farmacològica, sent proactiu en el moment de donar d'alta un nou tractament (PREFASEG) i permetent als professionals l'autoavaluació de la pròpia prescripció (SELF-AUDIT).

El PREFASEG (programa en línia) es complementa amb una ajuda de manera diferida (*off-line*) anomenada SELF-AUDIT.

Aquest conjunt de projectes afegeix valor a la prescripció electrònica de medicaments amb un elevat nivell de qualitat i seguretat clíniques.

Si ens centrem en l'àmbit de la seguretat, el SELF-AUDIT-Alertes de seguretat és un dels informes prioritzats en el nostre entorn (SELF-AUDIT, 2019).

Per a l'any 2015, l'informe té configurades dotze alertes de seguretat relacionades amb els principis actius següents (en negreta els principis actius estudiats en aquesta tesi):

- Citalopram
- Escitalopram
- **Aliskirèn** (des d'abril del 2012)
- Cilostazol
- Trimetazidina
- Raloxifè/bazedoxifè
- Ranelat d'estronci
- **Coxibs**: celecoxib, etoricoxib (des del 2008)
- **Diclofenac** (des del 2012)
- **Aceclofenac** (des del 2015)
- Agomelatina
- Ivabradina

2. Justificació

L'FV és una activitat de salut pública que té com a objectiu principal identificar, quantificar, avaluar i prevenir els riscos associats a l'ús dels medicaments comercialitzats (RD 577/2013).

Quant a la prescripció, les conseqüències derivades després que l'AEM hagi retirat un medicament són immediates, ràpides i evidents, perquè ja no hi ha prescripció possible. En canvi, quan l'AEM modifica les condicions d'ús terapèutic d'un medicament determinat o bé hi inclou noves precaucions d'ús, l'adopció d'aquestes no sempre és immediata. El seu impacte en la prescripció pot dependre de molts factors (el risc percebut, les alternatives de tractament disponibles per a la mateixa indicació per a la qual s'ha prescrit o el rang de prescripció prealerta, entre d'altres) i tradicionalment s'ha avaluat i estudiat poc.

Un cop identificat un risc, hem de tenir present que l'objectiu últim de l'FV és que aquesta informació sigui, ràpidament i efectivament, incorporada a les decisions terapèutiques dels metges, els farmacèutics i també dels pacients. Estem parlant de protegir els pacients i promoure la salut pública provocant canvis en el coneixement i el comportament de les persones (per exemple, professionals sanitaris pacients, cuidadors) i en la pràctica assistencial.

Els professionals han de revisar les prescripcions dels pacients afectats i valorar la idoneïtat del tractament en els pacients en risc segons les últimes evidències sobre seguretat publicades.

Podem dir que ens movem dins de l'àmbit de la prevenció quaternària, que engloba un conjunt d'activitats que intenten evitar, reduir i pal·liar el dany provocat per la intervenció mèdica. La *prevenció quaternària* es pot definir com l'acció per identificar un pacient o una població en risc de sobremedicalització o de medicació inadequada (Gérvas *et alii*, 2012). Alguns principis de la prevenció quaternària són iniciatives com «menys és més», principis de prescripció prudent (Schiff *et alii*, 2011) o la desprescripció (Le Couteur *et alii*, 2011).

Cal tenir en compte que una medicació apropiada es pot tornar inadequada després de la publicació de nous riscos, entre d'altres.

En el cas de les alertes de seguretat sobre medicaments, els EUM, a partir de bases de dades sobre prescripció, ens poden donar informació sobre els hàbits i perfils de prescripció per prendre mesures de racionalització en l'ús dels medicaments.

Alguns estudis han evidenciat un cert retard en l'aplicació de l'evidència científica després d'una comunicació de seguretat en la pràctica clínica diària (Marilize de la Porte, 2002; Morera, 2004; Wilkinson *et alii*, 2004; AEM, 2018/03; Butlletí Groc, 2018). Altres autors observen que la pràctica clínica respon ràpidament a les evidències recents de riscos de l'hormonoteràpia substitutiva (Adam, 2004), del ralenat d'estronci (Cantudo-Cuenca *et alii*, 2016) o del cilostazol (Castellsague *et alii*, 2018).

Més recentment, diferents publicacions han estudiat l'efecte dels plans de minimització de riscos (Dusetzina *et alii*, 2012; Piening *et alii*, 2012; Nkeng *et alii*, 2012; Gridchyna *et alii*, 2014). Coincideixen que la seguretat relacionada amb una acció reguladora pot tenir algun impacte en la pràctica clínica, encara que sense ser concloent.

Ens preguntem si la resposta és sempre l'esperada: són respostes inferiors? S'adopten les noves evidències amb massa retard? De què depèn?

En relació amb les diferents fonts d'informació, tradicionalment s'han fet servir bases de dades de facturació de receptes, és a dir, receptes que han prescrit metges de la sanitat pública i que han dispensat les oficines de farmàcia, la qual cosa ens ha permès des de fa anys monitoritzar la utilització dels medicaments i l'evolució dels indicadors de consum i de la qualitat de la prescripció. Això també ha permès detectar punts de millora en la selecció i seguretat del seu ús i, per tant, implementar intervencions per reconduir els hàbits de prescripció susceptibles de millora.

Actualment, la possibilitat d'associar una prescripció a un pacient a partir d'un codi identificador personal (CIP), així com la informatització de la història clínica, ens ha permès disposar de dades d'exposició poblacional i identificar els pacients amb un perfil de risc concret, per exemple, després de la publicació d'una alerta de seguretat o noves evidències científiques d'algun fàrmac determinat. Això ens hauria de permetre planificar una acció a curt termini que ajudi a revisar, valorar la relació entre benefici i risc i corregir les prescripcions no adequades (per exemple, retirar medicació, reduir dosis, canviar-la per una alternativa més segura).

Per això, les activitats d'FV han de promoure i facilitar l'optimització de la farmacoteràpia i fer un ús el més adequat possible dels tractaments farmacològics. La seguretat n'és un punt rellevant. Cal recordar que sobre la pràctica clínica i els hàbits de prescripció s'hi pot influir amb diferents estratègies d'intervenció (educatives, eines de prescripció electrònica assistida, ajuts a la decisió clínica o equips multidisciplinaris de professionals, entre d'altres). Totes elles es poden implementar soles o combinades de-

penent del context i l'alerta de seguretat, tot i que de les intervencions combinades se n'espera un efecte sinèrgic i additiu. Encara que el seu impacte és moderat individualment, tenen un enorme potencial per evitar la iatrogènia medicamentosa. Les intervencions més efectives són les combinades, individualitzades, participatives, adaptades a l'entorn, repetides, amb un seguiment adequat i amb bon material de suport (Grimshaw *et alii*, 2004; Ostini *et alii*, 2009; Ivers *et alii*, 2012; Hurst, 2013; Baker *et alii*, 2015).

La comunicació de riscos és un punt clau (Dusetzina *et alii*, 2012; Piening *et alii*, 2012). Dusetzina suggereix que la comunicació de riscos dirigida a subpoblacions en risc, amb avisos repetits o seqüencials, advertències específiques, avisos de seguiment clínic i de proves de laboratori, s'ha associat amb millors resultats en l'adequació de la prescripció.

Malgrat les evidències científiques disponibles, tant sobre eficàcia com sobre seguretat dels medicaments, hi ha dificultat per dur a terme canvis en la pràctica clínica que millorin aquests aspectes (Anderson *et alii*, 2014).

Coneixem que els efectes adversos a medicaments són la causa principal de danys evitables. La majoria s'experimenten en adults d'edat avançada i es relacionen més sovint amb l'ús de medicaments per a patologies cròniques. Per això, cal planificar estratègies que facilitin que els professionals adoptin les noves evidències de seguretat. És a dir, cal una transferència més proactiva del coneixement sobre seguretat.

En aquest sentit, cal incorporar en la pràctica clínica una revisió de la medicació més exhaustiva i reconsiderar activament i críticament els riscos i beneficis dels medicaments crònics. Actualment, disposem d'eines de PEA, incorporades a l'e-CAP (SELF-AUDIT, PREFASEG, avisos clínics), però no sempre són tan efectives com caldria esperar.

En definitiva, davant d'una comunicació de risc per als pacients d'un medicament determinat, s'ha d'actuar de forma proactiva i preventiva per assolir un ús més racional i segur dels medicaments.

Dins del context d'aquest estudi, els objectius se centren a prevenir danys i a promoure l'ús segur dels medicaments, especialment, a través de la difusió de la informació sobre la seguretat dels medicaments als professionals sanitaris.

Amb la finalitat d'implementar accions d'FV més proactives per prevenir els efectes adversos dels medicaments, neix la inquietud d'estudiar la influència de les alertes de seguretat i avaluar-ne l'impacte en el nostre àmbit d'influència.

Tots aquests punts es tradueixen, dins del context d'aquesta tesi, en el plantejament, com a objectiu, de l'estudi de la influència de les alertes de seguretat, publicades per l'AEM en la prescripció de medicaments dins de l'àmbit de l'AP de salut.

Concretament, es van seleccionar les alertes de seguretat publicades i difoses des de la Unitat de Farmàcia sobre la THS, l'aliskirèn i els AINE.

Selecció de les alertes de seguretat

Després de l'anàlisi de les alertes de seguretat emeses per l'AEM del període 2001-2015 (AEM, *Notas informativas medicamentos de uso humano*), i dins del context d'aquesta tesi, ens plantegem com a objectiu l'estudi de la influència de les alertes de seguretat, publicades per l'AEM en la prescripció dins de l'àmbit de l'atenció primària, de dos grups farmacològics i d'un nou principi actiu comercialitzat.

Els criteris de selecció dels medicaments objecte d'estudi van ser:

- Medicaments amb notificacions d'alertes de seguretat que majoritàriament es prescriuen dins de l'àmbit de l'AP.
- Medicaments amb noves notificacions d'efectes adversos i/o amb restricció de les indicacions o d'utilització en condicions especials.

S'exclouen els medicaments que, arran de l'alerta, es retiren de l'oferta sanitària.

Es van seleccionar tres alertes farmacològiques emeses per l'AEM que fan referència a aspectes concrets sobre seguretat:

1. Seguretat i fàrmacs preventius (THS)
    - Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva
2. Seguretat i nous fàrmacs (aliskirèn)
    - Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat
3. Seguretat i fàrmacs tradicionals (AINE)
    - Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals: avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

1. Seguretat i fàrmacs preventius

La relació eficàcia-seguretat (o benefici-risc) és un aspecte essencial, especialment, a l'hora de prescriure un tractament a pacients sans amb factors de risc potencials i també en tractaments simptomàtics o de problemes de salut de poca entitat.

Quan es tracta de malalties greus, és força probable que els tractaments disposin d'una relació benefici-risc favorable. No obstant això, en un pacient sa, hem de conèixer primer el seu risc de patir una malaltia a partir dels seus factors de risc, així com el benefici i risc esperable dels medicaments que s'han d'administrar.

Quan el risc de patir una malaltia no sigui alt, la possibilitat que el tractament farmacològic no sigui beneficiós i pugui ser, fins i tot, perjudicial, és més gran.

Un exemple de la relació benefici-risc inadequada ha estat l'ús generalitzat d'estrògens i progesterona en dones sanes menopàusiques amb l'objectiu de prevenir la

malaltia cardiovascular i/o una futura osteoporosi. De fet, s'ha observat que aquest ús produeix, entre altres problemes, un augment del risc de trombosi venosa profunda i del càncer de mama a partir dels cinc anys de tractament.

Estem parlant d'una teràpia àmpliament promocionada com a preventiva que només s'hauria d'utilitzar si disposéssim d'evidència científica en la qual basar-se.

En aquest sentit, es va escollir fer el seguiment de la prescripció de la THS, després de la difusió que ha fet el FAP de les alertes emeses per l'AEM dissenyant un estudi observacional retrospectiu.

Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de la teràpia hormonal substitutiva

2. Seguretat i nous fàrmacs

L'aparició d'un nou medicament al mercat només implica que la seva eficàcia i seguretat s'han provat en un nombre limitat i seleccionat de pacients. Els nous fàrmacs tenen unes dades de seguretat limitades, incompletes en el moment d'iniciar-ne l'ús en la pràctica clínica real.

Per això, podem afirmar que el perfil de seguretat d'un nou fàrmac pot variar després de la comercialització a causa, entre altres factors, de l'augment de la població exposada o de l'ús en poblacions amb comorbiditats i/o comedicaments diferents dels originalment inclosos en els assaigs clínics. Per intentar detectar aquests problemes, disposem del sistema de farmacovigilància i dels estudis postautorització, però també és important que el metge sigui prudent a l'hora d'incorporar a la prescripció els nous fàrmacs. Com hem dit, el FAP pot actuar com a assessor i facilitar la integració de noves evidències a la pràctica clínica.

Es va decidir fer el seguiment de la prescripció després de la comunicació de les alertes sobre aliskirèn i de la implementació d'una intervenció proactiva de difusió dels riscos, sobre els metges de família, i duta a terme pel FAP. Es tracta d'un estudi d'intervenció prospectiu.

Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat

3. Seguretat i fàrmacs tradicionals

En ocasions, els descobriments de problemes de seguretat de nous medicaments han suposat la reavaluació més adequada dels clàssics, com ha estat el cas dels AINE.

En aquest sentit, arran del risc dels AINE inhibidors selectius antiinflamatoris de la ciclooxigenasa-2 (coxibs) (AEM, 2006*a*), l'AEM va revisar la seguretat dels AINE tradicionals i va observar que tan sols el naproxèn en dosis habituals (1.000 mg al dia) i l'ibuprofèn en dosis analgèsiques (1.200 mg al dia) han demostrat tenir menor risc cardiovascular que els coxibs.

Les dades disponibles van suggerir que els AINE tradicionals, en diferent mesura, podrien associar-se a un increment moderat del risc de problemes aterotrombòtics (principalment, infart de miocardi), sobretot quan s'utilitzen amb dosis altes i de manera continuada.

La relació eficàcia-seguretat (benefici-risc) és un aspecte essencial, especialment a l'hora de prescriure un tractament simptomàtic a pacients amb factors de risc potencials de patir esdeveniments adversos.

Per aquest motiu, es va dur a terme l'estudi 3 sobre els AINE: estudi de seguiment prospectiu abans-després, en el qual es va implementar una intervenció de difusió proactiva anual que estratificava els pacients segons el risc cardiovascular.

Es tracta d'un grup farmacològic d'ampli consum i iatrogènia elevada (cardiovascular, renal, gastrointestinal), que, juntament amb la polimedicació i l'edat avançada dels pacients, pot comportar l'aparició de problemes relacionats amb els medicaments i/o efectes adversos amb l'impacte sanitari i social consegüent. L'impacte en salut pública no és gens menyspreable pel volum d'ús d'aquests medicaments. Cal tenir en compte que els AINE formen part de la llista MARC de medicaments d'alt risc per a pacients crònics (Proyecto MARC, 2014).

Estem parlant de fàrmacs àmpliament prescrits dins de l'àmbit de l'AP i que utilitza habitualment la població per al tractament simptomàtic de patologies que cursen amb dolor.

Es tracta d'un problema de salut pública d'impacte individual (segons el risc) i poblacional. Per aquest motiu, es va dur a terme l'estudi 3, de seguiment prospectiu abans-després, en el qual es va implementar una intervenció proactiva anual sobre els metges de família, que va efectuar el FAP.

La intervenció portada a terme pretén reduir la prescripció, millorar la seguretat individual dels pacients en risc i els riscos potencials en població general i, per tant, intentar reduir l'exposició poblacional als AINE.

Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals: avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

La lectura de la tesi es pot fer pàgina a pàgina, de manera consecutiva, tal com està escrita i apareix a l'índex o buscant els subapartats de cada estudi a l'índex per llegir cada estudi complet de forma seqüencial.

- **Estudi 1.** Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva
- **Estudi 2.** Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat
- **Estudi 3.** Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals: avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

2.1 Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva

Les limitacions i alguns resultats contradictoris dels estudis observacionals sobre la THS com a tractament preventiu de la malaltia cardiovascular (Humprey *et alii*, 2002; Turek *et alii*, 2001; Grodstein *et alii*, 1996) i de l'osteoporosi (Lufkin *et alii*, 1992; Ettinger *et alii*, 1985), en les dones postmenopàusiques, van afavorir la publicació d'alguns assaigs clínics aleatoritzats de grans dimensions, com el «Heart and estrogen/progestin Replacement Study (HERS)» (Hulley *et alii*, 1998) i el «Women's Health Initiative (WHI)» (Hemminki, McPherson, 2000; Hemminki, Topo, 1997). En l'estudi HERS (Hulley *et alii*, 1998) i la seva cohort de seguiment HERS II (Hulley *et alii*, 2002; Grady *et alii*, 2002) no es va evidenciar una disminució dels esdeveniments coronaris en les pacients en tractament amb estrògens, més aviat al contrari: es va observar un increment de la malaltia tromboembòlica en aquest grup de pacients. L'estudi de la WHI (2002), en què es valorava el paper de la THS com a mesura preventiva sobre la salut de 16.608 dones nord-americanes postmenopàusiques sanes amb úter intacte, es va interrompre, ja que es va observar un increment significatiu del risc de coronariopatia, ictus, tromboembolisme pulmonar i càncer de mama.

L'AEM, de manera coordinada amb la resta d'agències europees, va revisar l'evidència científica derivada de l'assaig clínic WHI i va emetre un comunicat (AEM, 2002) en què advertia dels probables efectes adversos de la THS. Es recomanava no utilitzar el tractament combinat amb estrògens i progestàgens a llarg termini com a

prevenció de la malaltia cardiovascular, encara que no es descartava el benefici del tractament a curt termini per als símptomes climatèrics.

Unes noves publicacions van confirmar un increment del risc de càncer de mama en pacients amb tractaments combinats de llarga durada, així com un increment del risc d'infart agut de miocardi, de tromboembolisme venós i d'infart cerebral isquèmic (WHIMS Investigators, 2003*a*; WHIMS Investigators, 2003*b*; Million Women Study Colaborators, 2003). A conseqüència d'aquestes publicacions, el 2004 es va difondre una nova nota informativa (AEM, 2004*c*) amb noves recomanacions més restrictives sobre el tractament de l'osteoporosi amb THS i dels símptomes climatèrics. Per primera vegada, les recomanacions feien referència a tots els productes de la THS, tant als que contenien estrògens exclusivament com als que contenien estrògens i progestàgens combinats, i també tibolona.

Podem afirmar que ni l'aparició de noves evidències científiques, per robustes que siguin, ni les alertes farmacèutiques difoses suposen sempre un canvi automàtic de la pràctica clínica, ja que diversos factors (metge, pacient, especialistes, experts, indústria, mitjans de comunicació, organització sanitària) poden influir en la implementació.

En aquest context ens plantegem avaluar l'impacte que les evidències científiques i les alertes farmacèutiques van tenir sobre la prescripció de la THS, duent a terme un estudi retrospectiu després de les diferents comunicacions de riscos i beneficis de la THS que es van difondre des de la Unitat de Farmàcia.

2.2 Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat

El perfil de seguretat d'un nou fàrmac pot variar després de la comercialització a causa de l'augment de la població exposada o la prescripció del fàrmac en poblacions amb comorbiditats i/o comedicaments diferents dels originalment inclosos en els assaigs clínics. Això pot conduir a l'aparició de RAM que es poden no haver detectat durant el desenvolupament d'aquest medicament. Per aquest motiu, l'FV adquireix especial importància per garantir la seguretat dels pacients.

La controvèrsia respecte dels antiinflamatoris inhibidors selectius de la ciclooxigenasa-2 (coxibs) (Topol, 2004), concretament, rofecoxib, que va demostrar augmentar el risc cardiovascular en l'estudi VIGOR (Bombardier *et alii*, 2000), exemplifica la importància de la transparència de les parts interessades, i especialment la indústria farmacèutica i les agències reguladores implicades en la seguretat dels medicaments.

En el cas de l'aliskirèn, va ser el mateix laboratori el que va anunciar la suspensió de l'estudi ALTITUDE (Parving *et alii*, 2009), a causa de l'augment dels esdeveniments adversos del grup tractat amb aliskirèn en comparació amb el placebo. Els pacients de l'estudi ALTITUDE es van assignar aleatòriament per rebre aliskirèn o placebo, a més d'un IECA o un BRA. Aquest fet es va basar en la recomanació del Comitè Independent de Seguiment de Dades de l'EMA, després d'haver trobat un augment del risc d'accident cerebrovascular no mortal, complicacions renals, hiperpotassèmia i hipotensió en pacients que prenien aliskirèn després de 18-24 mesos de tractament (Parving *et alii*, 2009).

L'aliskirèn és un inhibidor directe de renina aprovat per al tractament de la hipertensió disponible a Espanya com un únic agent (Rasilez®, Riprazo®) o associat amb hidroclorotiazida (Rasilez HTC®). En pacients amb hipertensió lleu a moderada, redueix la pressió arterial de manera similar a la de l'IECA o el BRA, tot i que en el moment de la comercialització no es disposaven de dades sobre la morbiditat i la mortalitat cardiovascular associades a la hipertensió arterial (Informe CANM, 2008; Informe CANM, 2011).

Així, un cop es va suspendre l'estudi clínic ALTITUDE (Parving *et alii*, 2009), que es va planificar per finalitzar després de quatre anys de seguiment, el 2012, el Comitè de Medicaments per a l'Ús Humà de l'EMA va començar la revisió del balanç benefici-risc de l'aliskirèn. L'estudi es va aturar a causa d'un augment de la incidència d'ictus, complicacions renals, hiperpotassèmia i hipotensió en els pacients tractats amb aliskirèn, en comparació amb els que van rebre placebo, sense que s'hi observés un efecte clínicament beneficiós.

En espera del resultat final, l'AEM va notificar als professionals sanitaris l'inici de la reavaluació del balanç benefici-risc (AEM, 2011*a*) i per precaució es va recomanar no prescriure medicaments amb aliskirèn als pacients diabètics tractats simultàniament amb IECA o BRA (aliskirèn + IECA i/o BRA).

Basant-se en la revisió de l'EMA, l'AEM va emetre una nova alerta de seguretat (AEM, 2012*b*) que contraindicava l'ús combinat en pacients diabètics i en pacients amb insuficiència renal moderada o greu. En la resta dels pacients, no se'n recomanava l'ús.

Per reforçar l'efecte de les alertes de seguretat emeses per l'AEM sobre l'aliskirèn, vam dissenyar i implementar una intervenció de difusió proactiva per millorar la comunicació de riscos.

En aquest context ens plantegem avaluar l'impacte en la prescripció de les alertes sobre l'aliskirèn, duent a terme un estudi d'intervenció abans-després i prospectiu.

2.3 Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals: avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

En el nostre àmbit d'influència, reduir riscos potencials i implementar mesures de minimització de riscos és una prioritat. Estem parlant d'actuar sobre un nou risc detectat, un risc conegut o bé sobre un risc potencial a un medicament, i alhora detectar punts de millora en la seguretat de prescripció i/o utilització d'un medicament i/o grup o subgrup farmacològic.

En aquest context, hem posat en marxa diferents intervencions que prioritzen diferents aspectes de la seguretat, entre les quals hi ha optimitzar i millorar l'adequació i seguretat en la prescripció d'AINE, ja que es tracta d'un grup farmacològic de consum ampli i de iatrogènia elevada (cardiovascular, renal, gastrointestinal) que, juntament amb la polimedicació i l'edat avançada dels pacients, pot comportar l'aparició de problemes relacionats amb els medicaments i/o efectes adversos amb l'impacte sanitari i social conseqüent.

L'aparició d'esdeveniments cardiovasculars (CV) associats al consum d'AINE l'han estudiat i analitzat diversos autors (Trelle *et alii*, 2011; McGettigan *et alii*, 2011; Castellsague *et alii*, 2012; McGettigan *et alii*, 2013; Reddy *et alii*, 2013).

L'AEM ha publicat diferents notes de seguretat sobre els resultats de la seguretat CV dels AINE tradicionals (AEM, 2006*a*; AEM, 2006*b*; AEM, 2012*a*), sobre els riscos dels coxibs (AEM, 2006*b*), els riscos CV del diclofenac (AEM, 2013), els de l'aceclofenac (AEM, 2014*a*) i sobre el risc CV en dosis altes de l'ibuprofèn i dexketoprofèn (AEM, 2015*b*).

Per tot això, ens plantegem posar en pràctica una FV més proactiva i més preventiva, amb l'objectiu d'evitar situacions de risc als nostres pacients davant les noves evidències de seguretat.

Tot i les alertes de seguretat successives, les intervencions sobre els AINE portades a terme i el seguiment d'indicadors de qualitat de la prescripció farmacològica (dirigits a reduir l'exposició poblacional als AINE, i també millorar la selecció), pensem que hi ha marge per a l'optimització de la teràpia amb AINE.

En aquest context, el nostre pla d'acció va plantejar fer un estudi d'intervenció proactiva abans-després, prospectiu i avaluar-ne l'impacte sobre la prescripció.

3. Hipòtesi

Hipòtesi de treball

Les estratègies d'intervenció, tant la difusió passiva d'alertes de seguretat de medicaments com les intervencions proactives dirigides a fer més efectiva la difusió, la comunicació i l'adopció d'una alerta de seguretat de medicaments, milloren la prescripció de medicaments i influeixen en l'assoliment d'una farmacoteràpia més segura a la pràctica clínica diària, en benefici del pacient i de la societat.

4. Objectius

Objectiu general

Avaluar l'impacte sobre la prescripció de les estratègies d'intervenció portades a terme per a la difusió de les alertes de seguretat de medicaments, emeses per l'AEM, dins de l'àmbit d'AP (concretament, el Servei d'Atenció Primària Alt Penedès - Garraf).

Objectiu específic

Avaluar l'impacte de les estratègies d'intervenció implementades a partir de la variació de les prescripcions (en DHD) o dels pacients identificats en risc (és a dir, el grau d'exposició poblacional al tractament objecte d'una alerta de seguretat).

4.1 Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva

Objectiu general

Avaluar l'impacte de les estratègies d'intervenció-difusió passiva sobre la prescripció de la THS després de les alertes de seguretat emeses per l'AEM (alerta del 2002 i 2004). Es tracta d'un estudi d'intervenció retrospectiu.

Objectius específics

1. Analitzar la variació preintervenció i postintervenció del consum de la THS en dosi diària definida cada mil dones (DHD_{dones}), global i per principi actiu.

   Conèixer la variació immediata i tardana segons els períodes trimestrals predefinits.

2. Avaluar les tendències d'ús de la THS al llarg del temps a partir de l'anàlisi de sèries temporals interrompudes (període de seguiment 2001-2005).

4.2 Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat

Objectiu general

Avaluar l'impacte de les estratègies d'intervenció proactives dutes a terme sobre les alertes de seguretat de l'aliskirèn (alerta del 2011 i 2012), comunicades per l'AEM. Es tracta d'un estudi d'intervenció prospectiu.

Objectius específics

1. Avaluar l'impacte de postintervenció sobre la prescripció de medicaments amb aliskirèn en combinació o no amb IECA i/o BRA. Àmbit: SAP Alt Penedès - Garraf.
   - Avaluar la variació del nombre total de pacients tractats amb aliskirèn per a cada període definit (períodes trimestrals).
     - Es van considerar tots els pacients amb prescripció de medicaments amb aliskirèn combinat o no amb IECA i/o BRA.
     - Es va diferenciar segons la presència o no dels diagnòstics de diabetis mellitus (DM) i/o insuficiència renal.
2. Avaluar i comparar l'impacte de dues intervencions segons l'anàlisi de sèries temporals. Es comparen dues intervencions diferents de comunicació de riscos sobre l'ús d'aliskirèn + IECA i/o BRA, portades a terme en dos SAP (SAP Alt Penedès - Garraf i SAP Hospitalet del Llobregat).
   - Avaluar la variació del nombre total de pacients tractats amb aliskirèn + IECA i/o BRA cada dia de l'estudi, diferenciant segons la presència o no dels diagnòstics de DM i/o insuficiència renal.

4.3 Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals: avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

Objectiu general

Avaluar l'impacte de les estratègies d'intervenció proactives dutes a terme sobre les alertes de seguretat dels AINE emeses per l'AEM (2012-2015). Es tracta d'un estudi d'intervenció prospectiu de periodicitat anual.

Objectius específics

1. Avaluar la variació en el percentatge d'exposició poblacional als AINE anualment i globalment segons els grups de risc predefinits. (Variació dels pacients ≥ 15 anys amb prescripció d'AINE en relació amb el total de pacients ≥ 15 anys del SAP i per EAP.)
2. Analitzar la variació segons la prescripció de tractaments crònics o aguts.
3. Analitzar la variació en el percentatge d'exposició per principi actiu.

Variable de la resposta principal: percentatge d'exposició poblacional als AINE.

5. Metodologia

Els mètodes utilitzats per a l'estudi de cada una de les tres alertes, així com l'anàlisi de les dades, són diferents en funció dels objectius previstos i del moment en què es van investigar. S'explicaran més endavant en els apartats corresponents.

En primer lloc, hem de comentar que el millor mètode seria l'assaig clínic amb un grup control i l'assignació aleatòria de la intervenció, ja que seria l'únic que ens permetria establir conclusions científiques més robustes (ENCePP, 2018).

La guia ENCePP de l'European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance sobre normes metodològiques en farmacoepidemiologia, en l'annex 2 ens orienta sobre mètodes per a la investigació de l'impacte en FV. A la pràctica, un bon grup de comparació en realitat no és fàcil d'identificar perquè, per raons òbvies, una intervenció de reducció de riscos s'hauria d'aplicar simultàniament a tota la població en risc (ENCePP, 2018).

Per això, els seguiments de les alertes que s'han efectuat, així com l'interès de les intervencions en prescripció farmacològica, es basen a valorar la seva efectivitat en un món real, de manera que en nombroses ocasions:

- La intervenció només es pot aplicar al conjunt d'una població, és a dir, que la disponibilitat d'un grup control és freqüentment difícil o bé d'aplicació complexa.
- No seria èticament correcte aplicar la intervenció a un grup i no aplicar-la a un altre.

Fonts d'informació

Les fonts d'informació utilitzades són:

1. Alertes de seguretat publicades o comunicades per l'AEM per als grups terapèutics o de fàrmacs seleccionats de l'any 2001 al gener del 2016.
2. Dades de prescripció obtingudes a partir de les bases de dades de facturació de receptes de l'ICS i del CatSalut.
3. Registres clínics d'atenció primària, a partir de la informació a l'e-CAP, concretament:
    - Dades de prescripció activa.
    - Altres variables clíniques segons l'alerta: diagnòstics, per exemple.

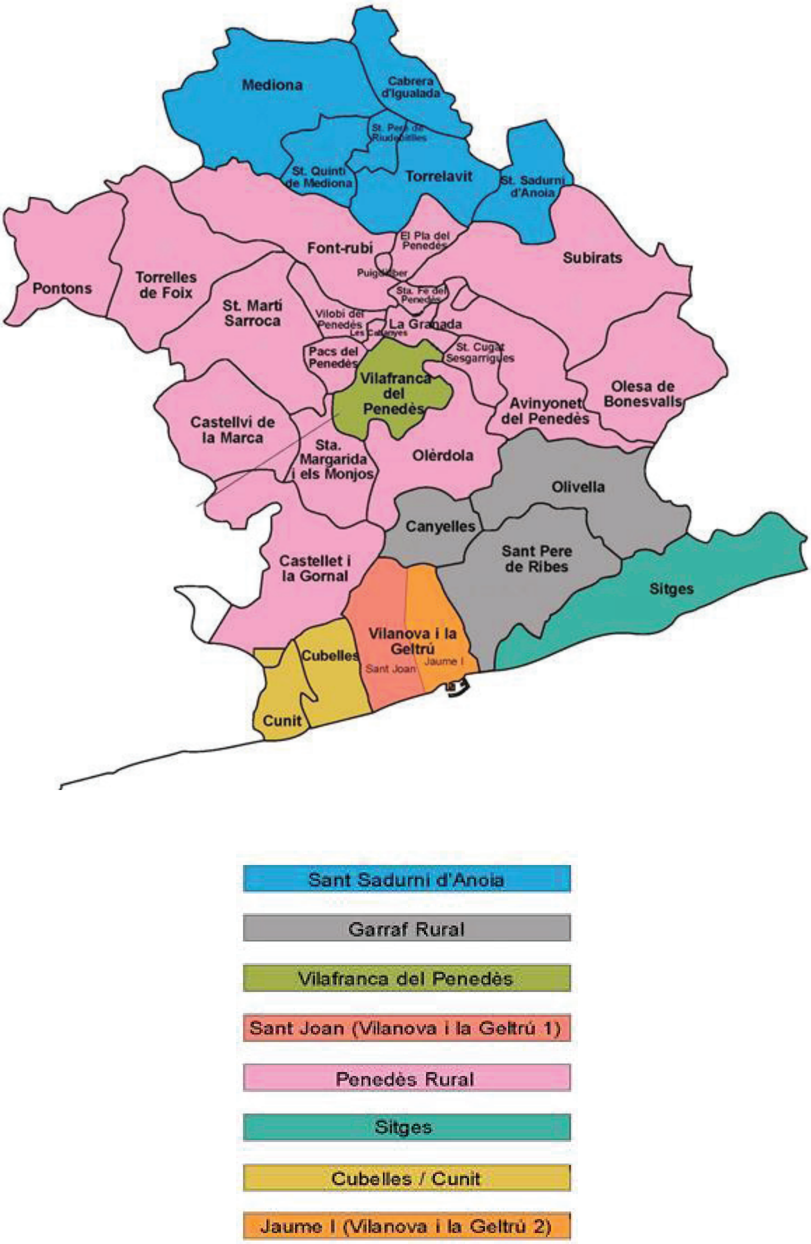
Quan parlem de *prescripció activa* ens referim a la medicació present en el mòdul de prescripció activa de l'estació clínica d'atenció primària (e-CAP) en el moment d'obtenció de les dades.

Àmbit d'estudi

SAP Alt Penedès - Garraf, zona semirural situada al sud de la província de Barcelona, constituït per set EAP que donen cobertura sanitària a una població total de 222.633 habitants (gener del 2006).

El SAP Alt Penedès - Garraf (any 2013) està format per vuit EAP (*vegeu la figura 12*) que proporcionen assistència sanitària a una població de 188.290 habitants (població adulta atesa per 130 metges de família). En la figura 13 es descriu la distribució de la població per edat al SAP Alt Penedès - Garraf (any 2013).

Figura 12. Àmbit d'estudi: SAP Alt Penedès - Garraf, mapa geogràfic



A les taules següents, es descriuen les dades poblacionals del SAP Alt Penedès-Garraf utilitzades en els estudis.

Taula 1. Dades poblacionals del SAP Alt Penedès - Garraf. Estudi 1 sobre la THS

Dades segons el padró

Any	Població de dones
2001	82.738
2002	83.563
2003	85.210
2004	88.470
2005	91.772

Taula 2. Dades poblacionals del SAP Alt Penedès - Garraf. Estudi 2 d'aliskirèn

Dades segons l'RCA

Any	Població d'adults ≥ 15 anys
2011	203.641

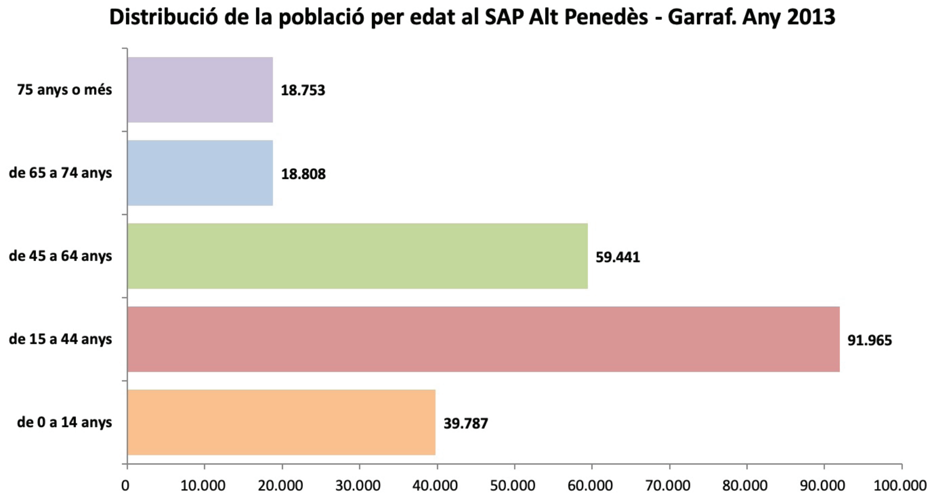
Taula 3. Dades poblacionals del SAP Alt Penedès - Garraf. Estudi 3 sobre els AINE

Dades segons l'RCA*

Any	Població d'adults ≥ 15 anys
2013	188.290
2014	189.059
2015	188.983
2016	188.887

*RCA: Registre central d'assegurats

Figura 13. Distribució de la població per edat al SAP Alt Penedès-Garraf. Any 2013



A continuació, s'especifica la metodologia per a cada alerta estudiada.

5.1 Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva

Estudi d'utilització de medicaments observacional abans-després i retrospectiu sobre la prescripció de la THS al SAP Alt Penedès-Garraf, zona semirural situada al sud de la província de Barcelona, constituït per set EAP (en el moment de l'estudi) que donen cobertura sanitària a una població total de 222.633 habitants (segons el padró de l'1 de gener del 2006).

La població de dones del SAP es va obtenir a través de l'Institut d'Estadística de Catalunya per cada any d'estudi. La població de dones inicial, és a dir, per a l'any 2001, era de 82.738. Es va observar un increment del 10,9 % de dones durant el període d'estudi (2001-2005) fins a arribar a un total de 91.772 dones l'any 2005.

Es van recollir dades de prescripció de la THS a través de l'aplicació informàtica de farmàcia de l'ICS, amb periodicitat mensual durant el període 2001-2005.

Es van monitorar totes les prescripcions de la THS que van dur a terme els metges de l'ICS del nostre SAP, efectuades segons el model de recepta oficial d'assistència pública del Servei Català de la Salut (CatSalut) i que van facturar les oficines de farmàcia.

Concretament, es van recollir el consum de la THS en DHD_{dones} global i per principi actiu.

Es van considerar les especialitats farmacèutiques amb indicació terapèutica en la menopausa corresponents als grups farmacològics de principis actius estrogen + progestagen (codi ATC G03FA) en combinacions fixes i seqüencials, estradiol (codi ATC G03CA), estrògens conjugats (codi ATC G03CA) i tibolona (codi ATC G03CX). No es van considerar les receptes privades.

La unitat de mesura que es va utilitzar va ser la DDD, unitat tècnica internacional de mesura de consum de medicaments. Aquesta unitat proporciona una estimació del nombre de pacients tractats diàriament amb un fàrmac determinat i permet establir comparacions temporals entre diferents àmbits o col·lectius de professionals. S'expressa per mil habitants i per dia (DHD), en el nostre estudi referida a la població de dones (DHD_{dones}).

Estudi 1. THS

Font: base de dades de facturació de receptes:

- La unitat de mesura és la DHD, concretament DHD_{dones}.
- Les dades s'obtenen mensualment de l'aplicació de farmàcia de l'ICS. Es calcula la mitjana trimestral de DHD_{dones}.

La variable resposta va ser el nombre de DHD_{dones} per cada període definit (trimestral), tant per a l'anàlisi de la preintervenció i postintervenció com per a l'anàlisi de sèries temporals: anàlisi contínua (període d'estudi 2001-2005).

La informació sobre la població global de dones del SAP es va obtenir a través de l'Institut d'Estadística de Catalunya (www.idescat.cat). Per calcular dades poblacionals, es va considerar la població de cada any de referència.

Es duen a terme dos tipus d'anàlisis segons el consum de la THS en relació amb la publicació de les alertes de seguretat:

- Estudi observacional i retrospectiu pre- i postalertes.
- Estudi observacional i retrospectiu segons l'anàlisi de sèries temporals interrompudes.

Estudi pre- i postalertes

Per a l'estudi del consum de la THS pre- i postalertes, en relació amb la publicació de les alertes de seguretat, es van establir tres períodes d'estudi trimestrals. Es calcula la mitjana trimestral de la DHD_{dones}.

1. Es va considerar com el **període basal** el trimestre anterior a la notificació de la primera alerta (AEM, 2002), que es va denominar període P1-2002.
2. El segon període va ser el **de postalerta immediat** (P2-2002), trimestre en què es va emetre la nota informativa
3. Finalment, es va establir el **període de postalerta tardà** (P3-2002), que es correspon a l'anàlisi de la prescripció trimestral l'any de la seva comunicació.

Per avaluar l'efecte de la segona alerta farmacèutica (AEM, 2004*c*), es van determinar períodes similars:

1. Període basal (P1-2004)
2. Període de postalerta immediat (P2-2004).
3. Període de postalerta tardà (P3-2004).

Es calcula la mitjana trimestral de la $DHD_{dones.}$

Anomenem *variació del període de postalerta immediat* l'observada en comparar els períodes P1/P2 i *variació del període de postalerta tardà* el resultat de comparar els períodes P1/P3, tant per a l'alerta de l'AEM del 2002 com per a l'AEM del 2004 (AEM, 2004*c*).

A la figura 14, es representa l'esquema temporal de l'emissió de les alertes de seguretat i del seguiment de la prescripció de la THS segons els períodes de prealertes i postalertes trimestrals.

Anàlisi estadística: anàlisi pre- i postalerta

La comparació de mitjanes de la DHD_{dones} per als períodes definits en relació amb l'aparició de les alertes es va fer mitjançant la prova *t* de Student per a dades relacionades.

En tots els casos es va establir un nivell de significació del 5 % amb formulació bilateral.

El valor $p < 0,05$ es va considerar estadísticament significatiu. Tota l'anàlisi estadística es va fer amb l'SPSS 12.0.

Estudi segons l'anàlisi de sèries temporals interrompudes

Un pas més qualitatiu per a l'estudi de l'impacte de les alertes va ser l'anàlisi de sèries temporals per avaluar les tendències i autocorrelacions al llarg del temps.

Per a l'estudi del consum de la THS, segons l'anàlisi de sèries temporals interrompudes, en relació amb la publicació de les alertes de seguretat, es va establir un seguiment continu trimestral de la DHD_{dones} des del 2001 fins al 2005.

Anàlisi estadística: estudi de l'anàlisi de sèries temporals (2001-2005)

Atès que la prescripció de la THS d'estrògens conjugats, estrògens i progestàgens, estradiol i tibolona no és independent, aplicar l'anàlisi de regressió simple seria inapropiat per avaluar aquestes dades. Per tant, es va utilitzar l'anàlisi de sèries temporals per avaluar les tendències i les autocorrelacions al llarg del temps, incloent-hi les variables explicatives i les variables d'interès (prescripció d'estrògens conjugats, prescripció d'estrògens i progestàgens, prescripció d'estradiol i prescripció de tibolona).

Es va dur a terme un model d'*autoregressive integrated moving average* (ARIMA) utilitzant el mètode de Box i Jenkins en l'anàlisi, que va permetre el modelatge de la dependència estocàstica de dades consecutives (Box, Jenkins, 1976; Helfenstein, 1996). Fins i tot, la metodologia desenvolupada per López-Lozano *et alii* (2000) es va aplicar a les nostres dades.

Construïm un model d'intervenció per determinar si les dues alertes (2001 i 2004) van canviar significativament la prescripció de la THS. Per avaluar l'efecte de les dues alertes, vam crear unes variables *dummy*, en les quals 0 i 1 representaven el període de prealerta i el període de postalerta, respectivament.

El model funcional de transferència consisteix a modelar una sèrie temporal com una funció dels seus valors passats i errors aleatoris. Per a cada sèrie temporal individual, identifiquem i ajustem un model ARIMA d'acord amb Box i Jenkins (1976) i Helfenstein (1996).

El coeficient generat mesura el grau global d'ajust a una línia de regressió, expressant com de prop hi ha els punts a la línia de regressió en un gràfic de dispersió o de núvol de punts.

El valor $p < 0{,}05$ es va considerar estadísticament significatiu. Tota l'anàlisi estadística es va fer amb l'SPSS 12.0.

Intervenció

Difusió passiva (o habitual) de les alertes de seguretat des de la Unitat de Farmàcia del SAP

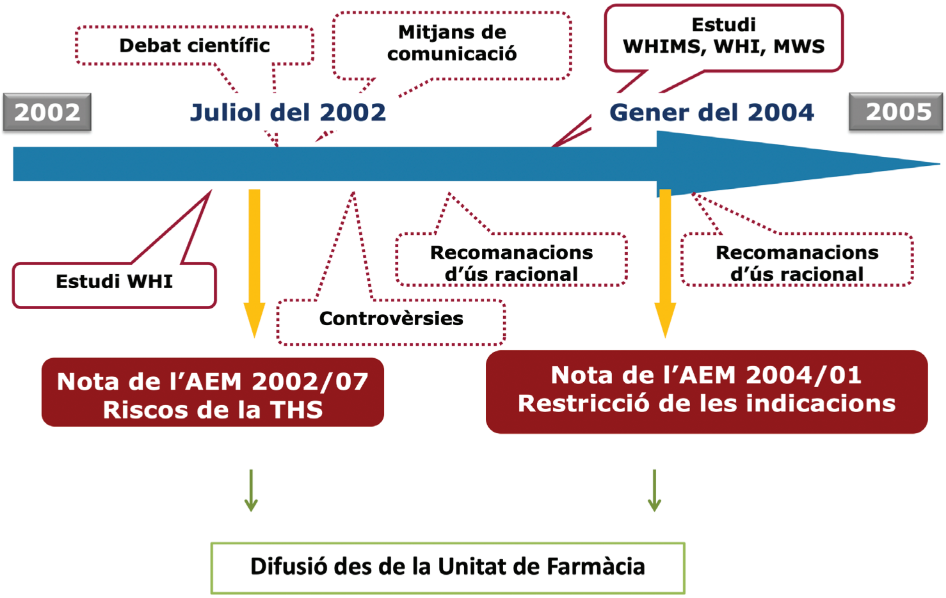
En el nostre entorn, les alertes de seguretat les publiquen de manera sistemàtica l'AEM i les administracions de les diferents comunitats autònomes.

Les notes informatives sobre la THS es van difondre des de la Unitat de Farmàcia a tots els EAP del SAP. Es van enviar per correu electrònic als directors dels EAP, els quals van difondre la informació a tots els membres del seu equip, que és la forma habitual de procedir.

En el marc d'aquest estudi s'entén com a *difusió passiva* la difusió d'una decisió reguladora sobre seguretat farmacològica: compartir informació sobre seguretat amb els professionals (el FAP envia les notes de seguretat).

A la figura 14 es descriu la cronologia de les notes informatives emeses per l'AEM, així com dels estudis publicats i alguns aspectes (debat científic, mitjans de comunicació, controvèrsies, recomanacions d'ús de societats científiques) que podien contribuir al perfil d'ús de la THS.

Figura 14. Esquema cronològic de les notes informatives emeses per l'AEM, així com dels estudis publicats i alguns aspectes que podien contribuir al perfil d'ús de la THS



AEM: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris

- AEM, nota informativa 2002/07
- AEM, nota informativa 2004/01

WHI: Women Health Initiative Investigators
WHIMS: Women's Health Initiative Memory Study
MWS: Million Women Study, 2003

A les figures 15 i 16 següents es representa l'esquema temporal de l'emissió de les alertes de seguretat i del seguiment de la prescripció de la THS segons l'estudi pre- i postalertes i de l'estudi de sèries temporals.

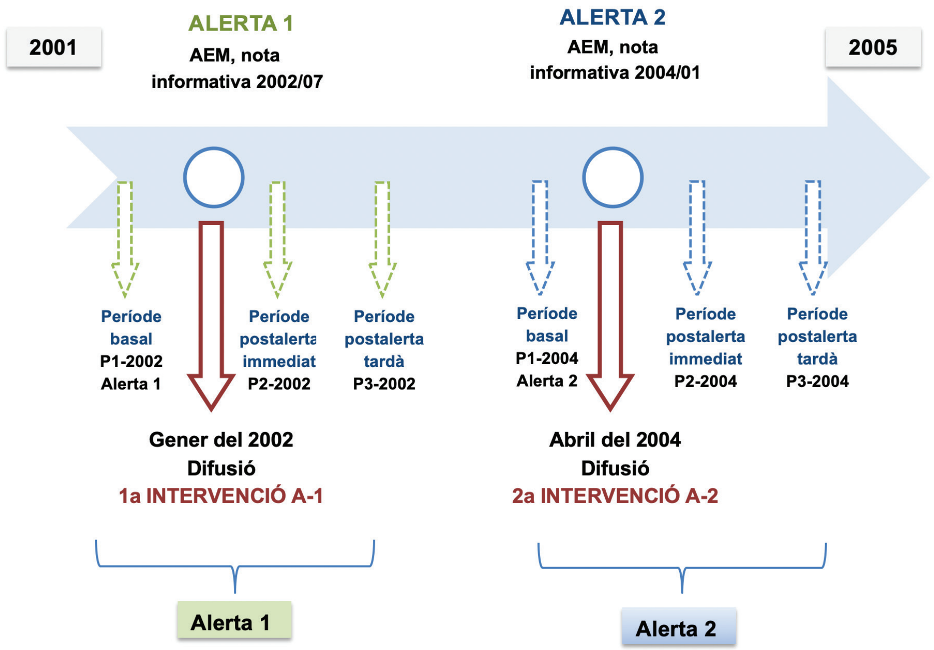
Confidencialitat de les dades

Per dur a terme aquest estudi, es va complir amb la Llei orgànica 15/1999, de protecció de dades de caràcter personal. Només els investigadors i els professionals en els quals es va delegar, amb el compromís de confidencialitat corresponent, van tenir accés a les dades enviades, que es van obtenir de manera encriptada i anonimitzada.

Es va assegurar en tot moment la confidencialitat de les dades mitjançant les tècniques adequades de dissociació de dades.

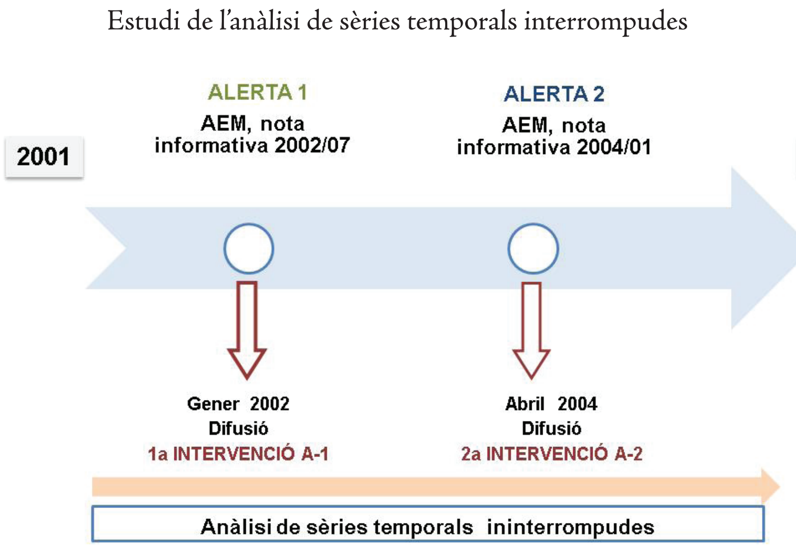
Estudis pre- i postalertes

Figura 15. Esquema temporal del seguiment de la prescripció de la THS, segons els períodes pre- i postalertes. Anàlisi per principi actiu en DHD_{dones} segons els períodes trimestrals predefinits



AEM: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris
Període basal (P1-2002): trimestre anterior a la notificació de la primera alerta (A-1) (AEM, 2002)
Període de postalerta immediat (P2-2002): trimestre en què es va emetre la nota informativa
Període de postalerta tardà (P3-2002): trimestre a l'any de la comunicació
Període basal (P1-2004): trimestre anterior a la notificació de la segona alerta (A-2) (AEM, 2004c)
Període de postalerta immediat (P2-2004): trimestre en què es va emetre la nota informativa
Període de postalerta tardà (P3-2004): trimestre a l'any de la comunicació
Intervenció: difusió passiva de les alertes emeses per l'AEM

Figura 16. Esquema temporal segons l'anàlisi de sèries temporals (model ARIMA): seguiment continu trimestral, de l'any 2001 al 2005, del consum de la THS en DHD_{dones} per al global del SAP, i segons el model d'intervenció per a l'alerta 1 i l'alerta 2



AEM: Agència Espanyola Medicaments i Productes Sanitaris
Primera alerta (A-1) (AEM, 2002)
Segona alerta (A-2) (AEM, 2004c)
Intervenció: difusió passiva de les alertes emeses per l'AEM

5.2 Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat

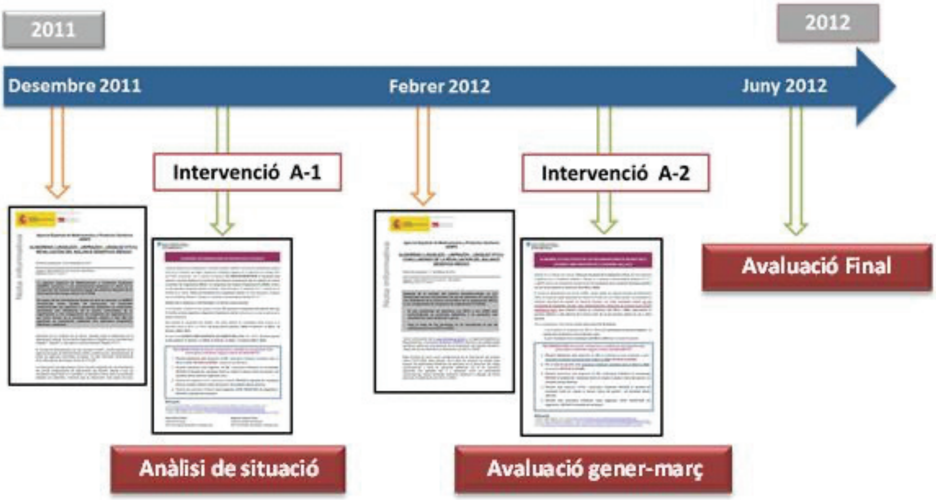
Estudi d'utilització de medicaments sobre la prescripció d'aliskirèn en relació amb la publicació de les alertes de seguretat que es va dur a terme al SAP Alt Penedès - Garraf durant l'any 2012.

Per reforçar l'efecte de les alertes de seguretat emeses per l'AEM sobre l'aliskirèn, vam dissenyar i implementar una **intervenció de difusió proactiva** per millorar la comunicació de riscos, dirigida als metges, i duta a terme pel FAP.

A la figura 17, es descriu la cronologia de les alertes publicades i les intervencions dutes a terme.

Figura 17. Resum cronològic de la difusió de les alertes de l'AEM i les intervencions portades a terme al SAP-I, per a cada alerta

Difusió PROACTIVA des de la Unitat de Farmàcia



AEM: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris
Alerta-1 AEM: nota informativa 2011/28 (23 de desembre del 2011)
Alerta-2 AEM: nota informativa 2012/03 (febrer del 2012)
Intervenció A-1: 30 de gener del 2012
Intervenció A-2: 2 d'abril del 2012

El SAP Alt Penedès-Garraf està format per vuit EAP (117 metges de família), que proporcionen assistència sanitària a una població total de 203.641 habitants de quinze anys o més (2011).

La unitat d'anàlisi és el nombre de pacients amb prescripció activa d'aliskirèn.

Estudi 2. Aliskirèn

Font: registres clínics a partir de la informació de l'e-CAP.

- La unitat de mesura és el nombre de pacients a qui s'ha prescrit aliskirèn i/o la combinació de risc, segons les dades de prescripció activa (EAP, prescriptor, pacient, dades de prescripció del medicament, diagnòstics).
- Les dades s'obtenen de la història clínica informatitzada d'AP (e-CAP), a partir de l'aplicació SAP Business Objects Business Intelligence Suite (document version: 4.0 Support Package 7- 2013.11.13).

Variable resposta. Es calcula a partir del nombre total de pacients amb prescripció activa de medicaments amb aliskirèn i va ser:

- Estudi pre i post: pacients amb prescripció activa de medicaments amb aliskirèn combinat o no amb IECA i/o BRA segons els períodes basal i trimestrals predefinits i estratificant els pacients d'acord amb perfil de risc en quatre grups.
- Estudi comparatiu: pacients amb prescripció activa d'aliskirèn + IECA i/o BRA cada dia de l'estudi i segons el diagnòstic de DM i no DM.

Es van dur a terme dos tipus d'anàlisis:

- ESTUDI-1. Estudi observacional d'intervenció prospectiu (pre- i postalerta) al SAP Alt Penedès - Garraf.
- ESTUDI-2. Estudi quasi experimental (intervenció no aleatoritzada) (anàlisi de sèries temporals), que compara la intervenció portada a terme en dos territoris diferents.

Per a l'anàlisi, les alertes, molt properes en el temps, es van considerar com una sola alerta: AEM, nota informativa 2011/28, de 23 de desembre del 2011, i AEM, nota informativa 2012/03, de 17 febrer del 2012.

Estudi observacional d'intervenció prospectiu pre- i postalerta

Estudi observacional prospectiu sobre la prescripció d'aliskirèn després que l'AEM publiqués les notes de seguretat (seguiment pre- i postalerta).

Es va estudiar la influència de les alertes sobre l'aliskirèn, estratificant els pacients amb prescripció d'aliskirèn segons el perfil de risc en els grups següents:

- Grup 1: pacients diabètics amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA
- Grup 2: pacients diabètics amb prescripció d'aliskirèn
- Grup 3: pacients no diabètics amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA
- Grup 4: pacients no diabètics amb prescripció d'aliskirèn

Es van definir tres períodes transversals de seguiment de l'evolució dels pacients: gener del 2012, març del 2012 i avaluació final al juny del 2012.

La informació sobre la prescripció d'aliskirèn (metge prescriptor, medicaments i dates d'inici i finalització) i el diagnòstic de DM es va obtenir a partir dels registres mèdics electrònics. Tots els pacients que complien els criteris d'inclusió, és a dir, els que es van atendre en algun dels centres d'atenció primària del SAP Alt Penedès - Garraf i amb prescripció d'aliskirèn, es van incloure en l'estudi.

Identificació de pacients

Els pacients es van identificar a partir de l'e-CAP, és a dir, l'estació clínica de treball (sistema de registre mèdic electrònic) de l'ICS.

Les dades s'obtenen de la història clínica informatitzada d'AP (e-CAP), a partir de l'aplicació SAP Business Objects Business Intelligence Suite (document version: 4.0 Support Package 7-2013.11.13).

L'e-CAP inclou, entre d'altres, informació sobre dades demogràfiques, problemes de salut (codificació segons la CIM-10), paràmetres bioquímics i informació sobre prescripcions (metge prescriptor, medicaments i dates d'inici i finalització).

Criteris de cerca i inclusió

Es van identificar tots els pacients, amb almenys una prescripció d'aliskirèn, els quals es van incloure en l'estudi segons els períodes transversals predefinits (gener del 2012, març del 2012 i juny del 2012). No se'n va excloure cap.

Es van classificar els pacients que tenien un diagnòstic de DM segons la CIM-10 (codi: E10-E14). No es va identificar cap pacient entre els tractats amb aliskirèn + IECA i/o BRA amb un diagnòstic de funció renal alterada (codi CIM-10: N18, N19). Es van identificar els diagnòstics d'hipertensió (CIM-10: I10-I15).

- **Aliskirèn:** aliskirèn sol (ATC: C09XA02); aliskirèn i hidroclorotiazida (ATC: C09XA52); aliskirèn i amlodipina (ATC: C09XA53); aliskirèn, hidroclorotiazida i amlodipina (ATC: C09XA54).
- **Medicació concomitant:** amb IECA (ATC: C09AA, C09BA, C09BB) i/o BRA (ATC: C09CA, C09DA, C09DB,C09DX).

Intervenció

Difusió estàndard-habitual de les alertes de seguretat als SAP

Les alertes de seguretat les publica sistemàticament l'AEM en forma de notes informatives. La publicació d'aquests notes o alertes posa en marxa l'anomenada *xarxa d'alertes*, que actua com a mecanisme de cascada: l'AEM n'informa les administracions sanitàries de les comunitats autònomes, que distribueixen la informació als nombrosos serveis de salut i grups professionals en el seu àmbit d'influència, que, alhora, informen els seus professionals dins del seu àmbit d'influència.

Les notes informatives sobre l'aliskirèn es van difondre des de la Unitat de Farmàcia del SAP i es van enviar per correu electrònic als directors dels EAP, que van trametre la informació a tots els membres del seu equip, com és la forma habitual de procedir.

Difusió proactiva i intervenció proactiva de les alertes de seguretat als SAP

Addicionalment, es va portar a terme una intervenció proactiva.

En el marc d'aquest estudi s'entén com a *intervenció proactiva* aquella que tracta d'induir un canvi en la prescripció, en el comportament, en els hàbits de prescripció, incidint en l'adopció de les noves evidències de seguretat per part dels professionals.

En aquest sentit, des de la Unitat de Farmàcia del SAP, es va dur a terme una intervenció proactiva combinada dirigida als metges, que consistia a proporcionar a cada metge la relació dels seus pacients DM i no DM amb prescripció de medicaments amb aliskirèn combinat o no amb + IECA i/o BRA, més:

- Un informe amb recomanacions per revisar.
- Anàlisi de la situació actual de la prescripció al SAP i l'EAP, així com el seguiment de la prescripció i *feedback* als professionals.

Aquesta estratègia de comunicació de risc es va implementar després de cada una de les dues alertes de seguretat de l'AEM (30 de gener del 2012 i 2 d'abril del 2012).

La intervenció es va impartir als metges d'AP per cada alerta.

A l'annex 3 i 4 s'adjunta el model d'informe de recomanacions i seguiment de la prescripció que es va dur a terme en el SAP-Intervenció, que va fer el FAP.

A la figura 18, es descriu l'esquema temporal de l'estudi pre- i postalertes al SAP Alt Penedès-Garraf: la publicació de les alertes, el moment de les intervencions portades a terme i el període de seguiment i d'anàlisi.

Aquest seguiment es va incloure en l'informe que forma part de la intervenció. Es va monitorar l'evolució del nombre de pacients DM i no DM exposats a l'aliskirèn, combinat o no amb IECA o BRA, segons els períodes transversals definits (gener del 2012, març del 2012, juny del 2012).

Anàlisi de dades i estadística de l'estudi pre i post

Les dades es van processar amb el paquet Microsoft Office Excel 2012.

En primer lloc, es va fer una categorització dels pacients exposats a aliskirèn combinat o no amb IECA i/o BRA d'acord amb els grups prioritzats segons els riscos, i se'n va fer l'anàlisi descriptiva segons els grups de pacients en risc i els períodes transversals definits (gener del 2012, març del 2012, juny del 2012).

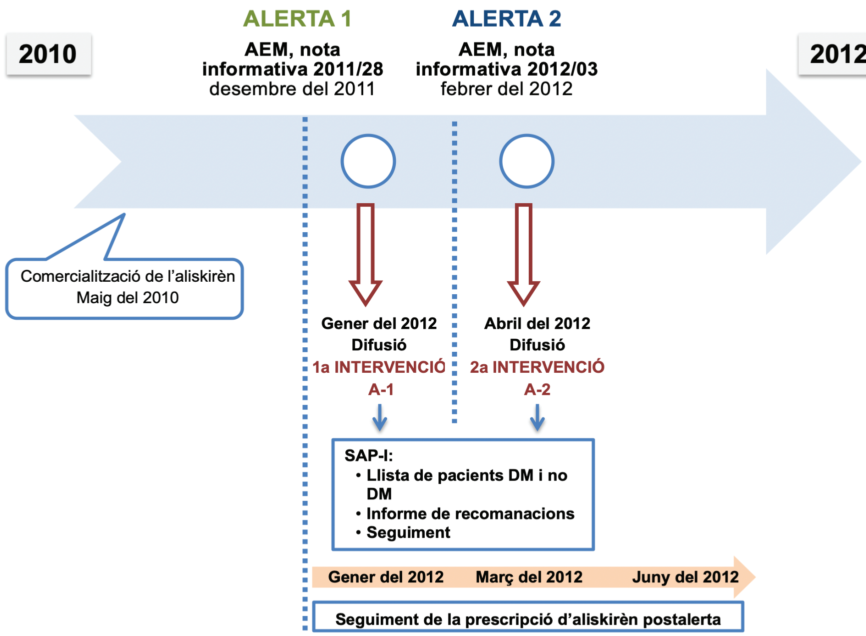
La variable principal va ser el nombre de pacients, segons els grups de risc definits, exposats a medicaments amb aliskirèn sol o combinat amb IECA i/o BRA.

Per avaluar l'efecte de la intervenció, es va considerar que seria efectiva si s'aconseguia una reducció igual o superior a un 80 % en els pacients amb prescripció de la combinació de risc en diabètics o no diabètics.

L'objectiu es va fixar en una reducció igual o superior al 80 %, tenint en compte les alternatives terapèutiques disponibles i la possible influència de la prescripció induïda de les novetats terapèutiques des d'altres nivells assistencials.

Figura 18. Esquema temporal del seguiment de la intervenció en el SAP Alt Penedès - Garraf. Evolució del nombre de pacients exposats a aliskirèn combinat o no amb IECA o BRA, segons els períodes transversals (gener del 2012, març del 2012, juny del 2012)

SAP Alt Penedès-Garraf. Estudi observacional prospectiu pre i post.



AEM: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris
Alerta 1: nota informativa 2011/28 (23 de desembre del 2011)
Alerta 2: nota informativa 2012/03 (17 de febrer del 2012)
Intervenció A-1: 30 de gener del 2012
Intervenció A-2: 2 d'abril del 2012
SAP-I: Servei d'Atenció Primària intervenció
DM: pacients diabètics
IECA: inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina
BRA: bloquejador de receptors d'angiotensina
Intervenció proactiva combinada
Per a l'anàlisi, les alertes, molt properes en el temps, es van considerar com una sola alerta.

Estudi quasi experimental (intervenció no aleatoritzada) i anàlisi de sèries temporals interrompudes

Addicionalment, es va dissenyar un estudi quasi experimental (intervenció no aleatoritzada) que comparava la prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA en un SAP on es va implementar una estratègia de comunicació del risc específica per a les alertes de seguretat emeses per l'AEM (SAP intervenció: SAP-I), amb la prescripció d'un SAP control (SAP-C), en què es va fer la comunicació de les alertes de seguretat de l'AEM de la manera estàndard, com es fa habitualment (difusió de l'alerta i llista de pacients diabètics). Concretament, l'estudi compara la tendència al llarg del temps del nombre de pacients amb aliskirèn + IECA i/o BRA abans i després que l'AEM emetés les alertes de seguretat.

S'ha utilitzat l'anàlisi de sèries temporals interrompudes per avaluar l'efecte de la intervenció sobre el nombre de pacients amb aliskirèn + IECA i/o BRA.

El SAP Alt Penedès - Garraf (SAP-I) està format per vuit EAP (117 metges de família), que proporcionen assistència sanitària a una població de 228.579 habitants. El SAP Hospitalet del Llobregat (SAP-C) inclou deu EAP (148 metges de família) amb una població de 217.129 habitants.

La informació sobre la prescripció d'aliskirèn (metge prescriptor, medicaments i dates d'inici i finalització) i el diagnòstic de DM es van obtenir a partir dels registres mèdics electrònics. Tots els pacients que complien els criteris d'inclusió, és a dir, els que es van atendre en algun dels centres d'AP de cadascuna de les dues àrees, es van incloure en l'estudi.

Identificació de pacients

Els pacients es van identificar a partir de l'e-CAP. Les dades s'obtenen de la història clínica informatitzada d'AP (e-CAP), a partir de l'aplicació SAP Business Objects Business Intelligence Suite (document version: 4.0 Support Package 7-2013.11.13).

Els SAP inclosos en l'estudi (intervenció i control) pertanyen a l'ICS.

L'e-CAP inclou, entre d'altres, informació sobre dades demogràfiques, problemes de salut (codificació segons la CIM-10), paràmetres bioquímics i informació sobre prescripcions (metge prescriptor, medicaments i dates d'inici i finalització).

Criteris de cerca i inclusió

Tots els pacients, de cadascun dels dos SAP, amb almenys una prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA entre l'1 de maig del 2010 i el 31 de desembre del 2012, es van identificar i es van incloure en l'estudi. No se'n va excloure cap.

Es van classificar els pacients que tenien un diagnòstic de DM o no DM segons la CIM-10 (codis E10-E14). No es va identificar cap pacient entre els tractats amb

aliskirèn + IECA i/o BRA amb un diagnòstic de funció renal alterada (codi CIM-10: N18, N19).

Aliskirèn: aliskirèn sol (ATC: C09XA02); aliskirèn i hidroclorotiazida (ATC: C09XA52); aliskirèn i amlodipina (ATC: C09XA53); aliskirèn, hidroclorotiazida i amlodipina (ATC: C09XA54).

Medicació concomitant: amb **IECA** (ATC: C09AA, C09BA, C09BB) i/o **BRA** (ATC: C09CA, C09DA, C09DB,C09DX).

Intervenció

Difusió de les alertes de seguretat als SAP

Com he comentat, les alertes de seguretat les publica sistemàticament l'AEM en forma de notes informatives. La publicació d'aquests notes o alertes posa en marxa l'anomenada *xarxa d'alertes*, que actua com a mecanisme de cascada: l'AEM n'informa les administracions sanitàries de les comunitats autònomes, que distribueixen la informació als nombrosos serveis de salut i grups professionals en el seu àmbit d'influència, que, alhora, informen els professionals del seu àmbit d'influència.

Les notes informatives sobre l'aliskirèn es van difondre des de la Unitat de Farmàcia dels dos SAP i es van enviar per correu electrònic als directors dels EAP, els quals van trametre la informació a tots els membres del seu equip, com és la forma habitual de procedir.

Addicionalment, poc després, la informació es va complementar facilitant als professionals una llista de pacients amb diagnòstic de DM i prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA (SAP-I i SAP-C). Aquesta intervenció proactiva la va impartir el FAP als metges d'AP.

Intervenció al Servei d'Atenció Primària

Des de la Unitat de Farmàcia del SAP-I, es va dur a terme una intervenció proactiva combinada dirigida als metges, que consistia a proporcionar a cada metge la relació dels seus pacients DM i no DM amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA, més:

- Informe amb recomanacions per a la revisió dels pacients.
- Anàlisi de la situació actual de la prescripció al seu SAP i EAP, així com el seguiment de la prescripció i *feedback* als professionals.

Aquesta estratègia de comunicació de risc es va implementar després de cada una de les dues alertes de seguretat de l'AEM (30 de gener del 2012 i 2 d'abril del 2012).

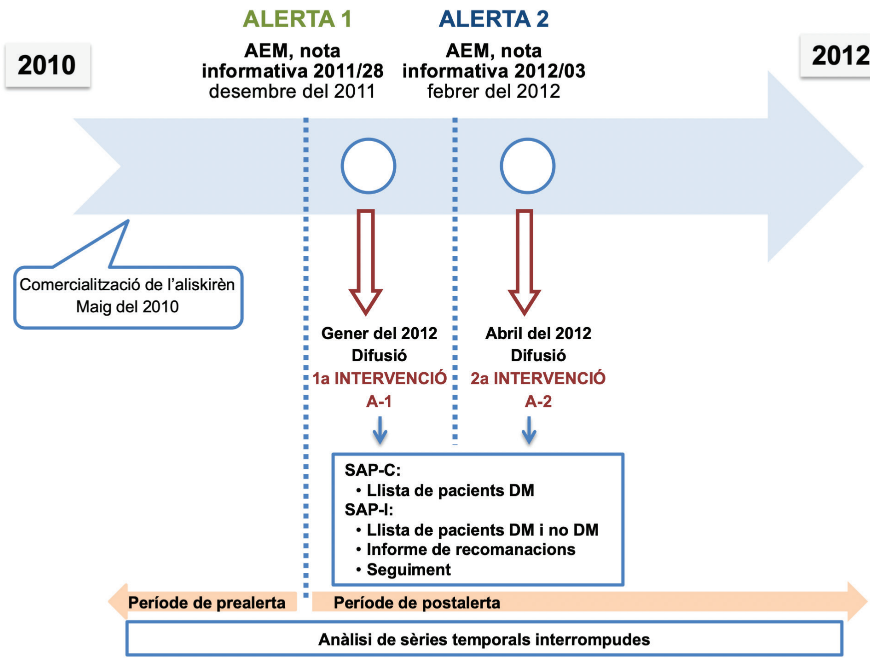
La intervenció la va impartir el FAP als metges d'atenció primària.

A l'annex 3 i 4, s'adjunta el model d'informe de recomanacions i seguiment de la prescripció que es va dur a terme al SAP-I fet pel FAP.

A la figura 19, es representa l'esquema temporal de l'estudi comparatiu de dues intervencions diferents segons l'anàlisi de sèries temporals interrompudes.

Es monitora l'evolució diària dels casos prevalents d'aliskirèn + IECA i/o BRA en pacients amb i sense DM al SAP intervenció i control.

Figura 19. Esquema temporal de l'estudi d'intervenció sobre aliskirèn + IECA i/o BRA en què es comparen dues intervencions diferents segons l'anàlisi de sèries temporals interrompudes



Estudi comparatiu SAP-I vs. SAP-C. Anàlisi de sèries temporals interrompudes
AEM: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris
Alerta 1: nota informativa 2011/28 (23 de desembre del 2011)
Alerta 2: nota informativa 2012/03 (17 de febrer del 2012)
Intervenció A-1: 30 de gener del 2012
Intervenció A-2: 2 d'abril del 2012
SAP-C: Servei d'Atenció Primària control
SAP-I: Servei d'Atenció Primària intervenció
DM: pacients diabètics
IECA: inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina
BRA: bloquejador de receptors d'angiotensina
Anàlisi de sèries temporals:

- Període de prealerta: de l'1 de maig del 2010 al 22 de desembre del 2011
- Període de postalerta: del 23 de desembre del 2011 al 30 d'abril del 2012

Per a l'anàlisi, les alertes, molt properes en el temps, es van considerar com una sola alerta.

Anàlisi de sèries temporals

Per analitzar l'efecte de la intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA, es va dur a terme una anàlisi de sèries temporals interrompudes (Lagarde, 2012).

L'anàlisi de la sèrie temporal interrompuda consisteix en un model de regressió lineal. En el nostre model, la variable de resposta va ser el nombre total de pacients tractats amb aliskirèn + IECA i/o BRA cada dia de l'estudi (*N*).

Les variables independents van ser: la data del tractament, que va cobrir tot el període d'estudi (*b1*); una variable *dummy* per indicar si el període d'estudi correspon al temps anterior a l'alerta (valor 0) o després de l'alerta (valor 1) (*b2*), i una tercera variable amb un valor de 0 abans de l'alerta i un valor dels dies transcorreguts després de la data de l'alerta (*b3*).

El període entre la primera i la segona alerta no es va modelitzar, ja que es va considerar que el pendent de la corba era constant, sense cap canvi significatiu en la tendència.

Els dos períodes analitzats van ser: de l'1 de maig del 2010 al 22 de desembre del 2011 (període de prealerta) i del 23 de desembre del 2011 al 30 d'abril del 2012 (període de postalerta).

El paràmetre de la variable *b1* indica la tendència anterior de l'alerta, el paràmetre de la variable *b2* indica el canvi de tendència arran de l'alerta i el paràmetre de la variable *b3* indica la tendència del nombre de pacients amb aliskirèn + IECA i/o BRA després de l'alerta. L'equació de regressió per a aquest model seria:

$$N = \text{constant} + b1\ \text{temps} + b2\ \text{intervenció} + b3\ \text{temps després de la intervenció} + e$$

L'equació de regressió es va executar al SAP-I i al SAP-C per separat.

Per analitzar l'impacte de la intervenció, es van comparar els coeficients corresponents a la tendència del nombre de pacients amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA després de la intervenció (*b3*) entre el SAP-I i el SAP-C, basats en intervals de confiança del 95 %. Es va assumir que l'efecte basal de l'alerta correspon al del SAP-C.

Els coeficients amb valors positius indiquen un nombre creixent de pacients amb aliskirèn + IECA i/o BRA, mentre que els valors negatius reflecteixen una reducció del nombre total de pacients en tractament amb aquests fàrmacs.

Es van fer anàlisis separades per als pacients diagnosticats de DM i els no DM. Com ja s'ha descrit, no es van identificar pacients amb alteració de la funció renal.

Amb l'objectiu de tenir en compte l'autocorrelació de primer ordre observada quan es va analitzar la sèrie, es va utilitzar el mètode d'estimació Cochrane-Orcutt. L'estadística de Durbin-Watson propera a 2 indica si l'efecte de l'autocorrelació s'ha controlat (Hawton *et alii*, 2013).

Confidencialitat de les dades

Per dur a terme aquest estudi, es va complir amb la Llei orgànica 15/1999, de protecció de dades de caràcter personal. Només els investigadors i els professionals en els quals es va delegar, amb el compromís de confidencialitat corresponent, van tenir accés a les dades enviades, que es van obtenir de manera encriptada i anonimitzada.

Es va assegurar en tot moment la confidencialitat de les dades mitjançant les tècniques adequades de dissociació de dades.

Un comitè d'ètica institucional va revisar i aprovar l'estudi (*vegeu l'annex* 2).

5.3 Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals: avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

Estudi observacional d'intervenció abans-després (assaig no controlat) sobre la prescripció d'AINE iniciat després de les últimes comunicacions de riscos emeses per l'AEM (2013-2015).

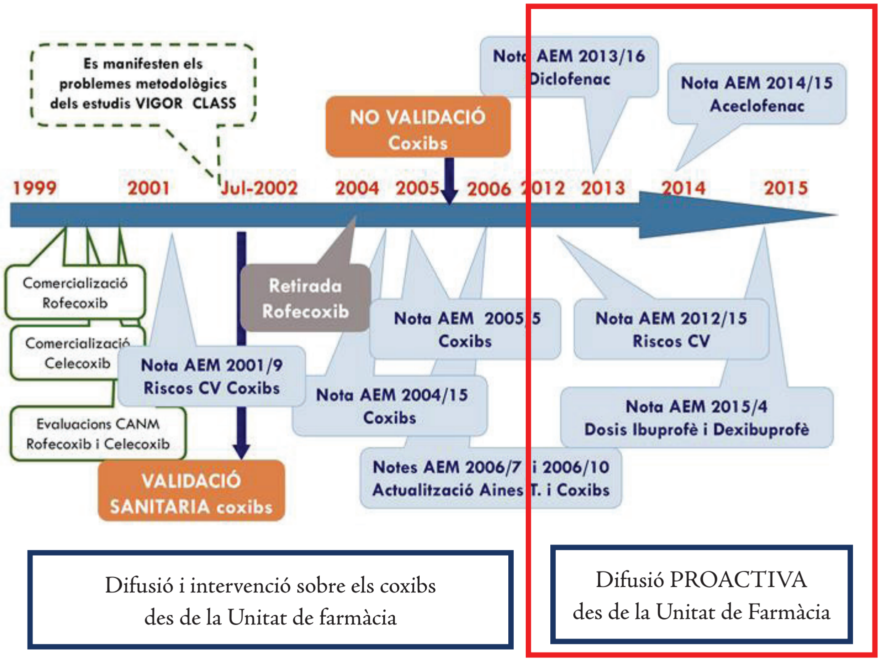
A la figura 20, es descriu la cronologia (2001-2015), des de la comercialització dels coxibs, de les alertes de seguretat publicades, controvèrsies, requeriment de validació sanitària, fins a la retirada de rofecoxib i diferents intervencions portades a terme. Es marca en vermell el període d'estudi que es presenta en aquesta tesi (2012-2015).

La intervenció proactiva va tenir com a objectiu disminuir la prevalença de prescripció d'AINE en relació amb el total de pacients de quinze anys o més, i d'aquesta forma influir millorant la seguretat dels pacients d'acord amb els riscos publicats.

L'àmbit d'estudi se situa en el SAP Alt Penedès - Garraf i el període avaluat va del gener del 2013 al gener del 2016. Es tracta d'un estudi d'intervenció prospectiu.

Es van incloure en l'estudi tots els EAP que pertanyen al SAP Alt Penedès - Garraf: vuit EAP i 177 metges de família, que donen cobertura sanitària a 188.290 habitants de quinze anys o més, l'any 2013, segons dades de l'RCA. La població atesa pels professionals dels EAP es va mantenir pràcticament estable al llarg de tot el període d'estudi l'any 2015, que era de 188.887 habitants de quinze anys o més.

Figura 20. Cronologia de les alertes publicades, en relació amb els AINE, controvèrsies, requeriment de validació sanitària, retirada de rofecoxib i diferents intervencions portades a terme en el període 2001-2015



AEM: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris
VIGOR: *Vioxx gastrointestinal outcomes research study*
CLASS: *The Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*
Coxibs: inhibidors selectius antiinflamatoris de la ciclooxigenasa-2
CANM: Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments
En el requadre vermell, període d'estudi de la tesi (2012-2015)

La intervenció es va impartir als metges d'AP de forma anual en tres períodes (març del 2013, 2014 i 2015).

Es va valorar l'impacte de la intervenció a través del percentatge d'exposició als AINE calculat a partir de la relació:

nombre de pacients amb prescripció d'AINE / total de pacients assignats

pel global del SAP i per l'EAP.

Es va calcular el percentatge d'exposició als AINE en talls transversals anuals (gener del 2013, 2014, 2015, avaluació final el gener del 2016). Després de cada període es va valorar l'impacte de la intervenció feta de manera global i per EAP. També es va valorar la variació de la prescripció crònica i aguda, així com la variació per principi actiu.

Estudi 3. AINE

Font: registres clínics a partir de la informació de l'e-CAP.

- Unitat de mesura: nombre de pacients de quinze anys o més a qui s'ha prescrit un AINE, segons les dades de prescripció activa (EAP, prescriptor, pacient, dades de prescripció medicament, diagnòstics).
- Les dades s'obtenen de la història clínica informatitzada d'AP (e-CAP), a partir de l'aplicació SAP Business Objects Business Intelligence Suite (document version: 4.0 Support Package 7- 2013.11.13).

La variable resposta es calcula a partir del nombre total de pacients de quinze anys o més amb prescripció activa d'AINE i van ser:

- Percentatge d'exposició poblacional global i segons els grups de risc, per a cada any d'estudi.
- Percentatge d'exposició poblacional segons la prescripció del tractament crònic (≥ 90 dies) o agut (< 90 dies).
- Percentatge d'exposició poblacional (basal vs. global) per EAP.
- Percentatge d'exposició poblacional segons el principi actiu prescrit.

Es va considerar que, si la intervenció assolia una reducció global del 30 % en el percentatge d'exposició als AINE, seria considerada com a efectiva. En relació amb els tractaments crònics, també es va considerar el llindar de reducció igual o superior al 30 %.

Justificació del llindar

Per fixar el llindar d'efectivitat es van tenir en compte una sèrie de consideracions:

- És complex establir quin és el percentatge d'exposició als AINE òptim (en talls transversals).
- El seguiment i les intervencions de millora de la qualitat de la prescripció del grup farmacològic AINE es porten a terme de forma continuada des de fa molts anys (any 1996): concretament a partir d'indicadors de qualitat de la prescripció, mesurat en DHD, com a indicador de possible sobreprescripció i percentatge d'AINE seleccionats com a primera elecció (actualment són ibuprofèn i naproxèn).

  En aquest sentit, les intervencions de millora han estat continuades i, per tant, poden influir en l'efectivitat d'aquesta nova estratègia d'intervenció.

- Hi ha una alta prevalença de quadres clínics susceptibles de ser tractats amb AINE, i aquests són un dels grups farmacològics més utilitzats en terapèutica.
- Es preveu que l'envelliment de la població influeixi en una exposició i ús creixent.
- Disposem de dades de seguiment a escala estatal del consum d'AINE, en DHD. Aquestes dades mostren un increment de l'ús d'AINE fins a l'any 2009 i una reducció posterior fins al 2012 (AEM, 2014). Del 2009 al 2012 la reducció va ser d'un 7 % a escala estatal i d'un 8,67 % al nostre SAP.
- El consum d'AINE, en DHD, en el nostre àmbit és més baix que en l'àmbit estatal (41,02 vs. 49,00).
- Les últimes publicacions de riscos emeses per l'AEM sobre els AINE fan necessari continuar implementant estratègies de millora contínua en la utilització d'aquests fàrmacs.
- La revisió de la medicació, per valorar la idoneïtat de continuar amb l'ús o prescripció d'un AINE, és una necessitat. Tot i que els professionals proven d'adequar els tractaments amb AINE en els seus pacients, les intervencions proactives implementades intenten que sigui una realitat més tangible.
- Cal tenir en compte que la prescripció basal influeix en l'impacte dels resultats de les intervencions. En aquest sentit, partim de dades de consum en DHD més baixes que a escala estatal.

Per aquestes raons consensuem que les intervencions anuals dutes a terme serien efectives si arribessin a una reducció del percentatge d'exposició global igual o superior al 30 %.

Identificació dels pacients

Els pacients es van identificar a partir de l'e-CAP.

Les dades s'obtenen de la història clínica informatitzada d'AP (e-CAP), a partir de l'aplicació SAP Business Objects Business Intelligence Suite (document version: 4.0 Support Package 7-2013.11.13).

La informació sobre la prescripció d'AINE (metge prescriptor, medicament i dates d'inici i finalització) i el diagnòstic es van obtenir a partir dels registres mèdics electrònics. Tots els pacients que complien els criteris d'inclusió, és a dir, tots els pacients de quinze anys o més que es van atendre en algun dels centres d'atenció primària del SAP Alt Penedès-Garraf, es van incloure en l'estudi.

L'e-CAP inclou, entre d'altres, informació sobre dades demogràfiques, problemes de salut (codificació segons la CIM-10), paràmetres bioquímics i informació sobre prescripcions (metge prescriptor, medicaments i dates d'inici i finalització).

Per a cada període definit, es van identificar tots els pacients de quinze anys o més amb prescripció activa d'AINE. Després, els pacients es van categoritzar en tres grups prioritzats segons el risc cardiovascular i/o renal:

- Grup 1. Pacients amb patologia CV i/o malaltia renal (R) establertes (CV/R). Es va considerar patologia CV i R: cardiopatia isquèmica congestiva, ictus / accident vascular cerebral, malaltia arterial perifèrica, insuficiència cardíaca congestiva, malaltia renal.
- Grup 2. Pacients amb diagnòstic d'hipertensió arterial, sense registre de patologia CV/R del grup 1.
- Grup 3. Tots els altres pacients que no tinguin les patologies del grup 1 i el grup 2 amb prescripció activa d'AINE.

Criteris de cerca/inclusió:

AINE: codi ATC M01. Concretament els grups ATC: M01AA (butilpirazolidines), M01AB (derivats de l'àcid acètic), M01AC (oxicams), M01AE (derivats de l'àcid propiònic), M01AG (fenamats), M01AH (coxibs).

Grups segons el risc cardiovascular i/o renal:

- Grup 1. Pacients amb patologia CV i/o R.
  - Cardiopatia isquèmica congestiva (codi CIM-10: I20-I25).
  - Ictus / accident vascular cerebral (codi CIM-10: G45, G46, I63, I64).
  - Insuficiència cardíaca congestiva (codi CIM-10: I50).
  - Malaltia arterial perifèrica (codi CIM-10: I73).
  - Malaltia renal (codi CIM-10: N18, N19).
- Grup 2. Pacients amb diagnòstic d'hipertensió arterial (codi CIM-10: I10-I15).

Intervenció

Es va dissenyar una intervenció proactiva combinada des de la Unitat de Farmàcia del SAP.

Les alertes es van difondre de forma habitual, en el moment de la publicació, i es van complementar amb la intervenció proactiva anual.

Difusió passiva habitual de les alertes de seguretat des de la Unitat de Farmàcia del SAP.

Les notes informatives sobre els AINE, publicades per l'AEM, es van difondre des de la Unitat de Farmàcia a tots els EAP del SAP. Es van enviar per correu electrònic als directors dels EAP, els quals van difondre la informació a tots els membres del seu equip, que és la forma habitual de procedir.

Intervenció proactiva combinada anual

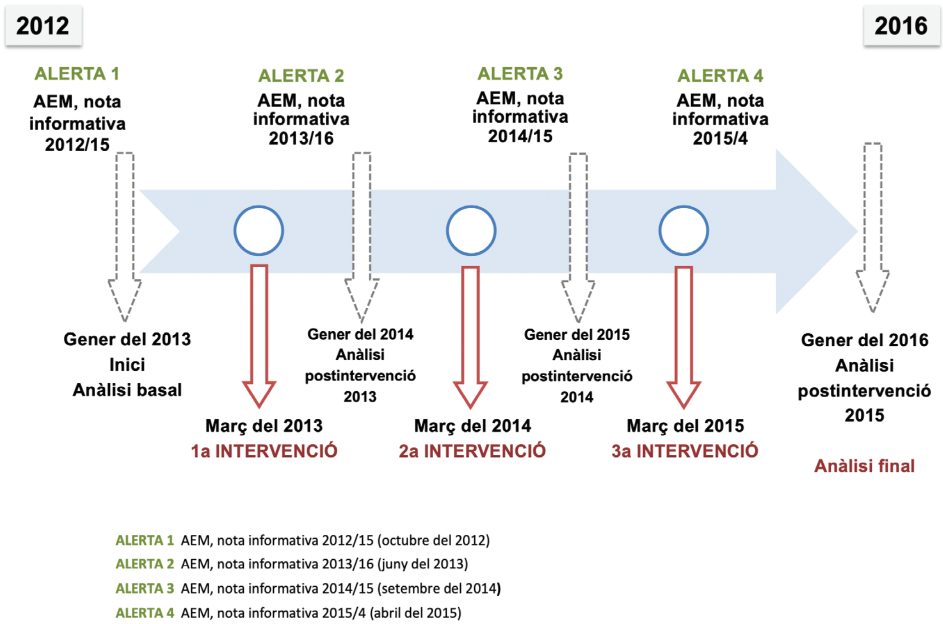
En el marc d'aquest estudi s'entén com *intervenció proactiva* aquella que tracta d'induir un canvi en la prescripció, en el comportament, en els hàbits de prescripció, incidint en l'adopció de les noves evidències de seguretat per part dels professionals.

Aquesta intervenció, que va fer el FAP, va consistir a facilitar a cada metge de família el següent:

1. Una llista de tots els pacients amb prescripció d'AINE categoritzats segons els grups de risc preestablerts. Es va incorporar informació sobre els diagnòstics de risc actius i dades de prescripció dels AINE (presentació, pauta posològica, dates d'inici i fi de la prescripció).
2. Un informe de seguretat sobre els riscos dels AINE, recomanacions de revisió (revisió de la idoneïtat del tractament, seguretat, selecció del principi actiu segons riscos, dosi, durada i informació al pacient). En l'informe es facilitava una anàlisi de la situació del SAP i per EAP (*benchmarking* per EAP), així com seguiment i *feedback* informatiu. El model d'informe de seguretat es mostra als annexos 7, 8 i 9.
3. Una activitat formativa dels professionals als pacients a través d'una sessió clínica grupal de reforç per a cada EAP, a càrrec del FAP.
4. Una carta informativa sobre els riscos dels AINE (*vegeu l'annex 6*).

Tota la informació es va difondre als professionals a través dels directors i els referents de farmàcia de cada EAP. Es va enviar la documentació per correu electrònic. A la figura 21 es representa l'esquema temporal de l'estudi.

Figura 21. Esquema temporal de l'estudi dels AINE



Anàlisi de dades i estadística

Les dades es van processar amb el paquet Microsoft Office Excel 2007. Es va comparar la variació percentual anual del percentatge d'exposició a AINE i el perfil de prescripció d'AINE de forma global, per EAP i grups de pacients segons el risc.

La comparació de proporcions es va fer mitjançant la prova χ^2. Es va establir un nivell alfa del 5 %. Es va utilitzar el paquet estadístic SPSS.18.

Confidencialitat de les dades

Per dur a terme aquest estudi, es va complir amb la Llei orgànica 15/1999, de protecció de dades de caràcter personal. Només els investigadors i els professionals en els quals es va delegar, amb el compromís de confidencialitat corresponent, van tenir accés a les dades enviades, obtingudes de manera encriptada i anonimitzada.

Es va assegurar, en tot moment, la confidencialitat de les dades mitjançant les tècniques adequades de dissociació de dades.

6. Resultats

6.1 Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de la teràpia hormonal substitutiva

Estudi pre- i postalertes

En relació amb l'alerta 1 (AEM, 2002), es va observar una disminució immediata en la prescripció de la THS del **5,5 %** (11,16 punts) en el primer trimestre posterior a l'alerta del 2002 respecte al període de prealerta. Aquest descens aconsegueix una reducció significativa del 29,6 % (−59,97 punts) en el període de variació tardana a l'any des de la publicació de l'alerta 1 (p = 0,012).

L'efecte sobre la prescripció de la nota informativa del 2004 (alerta 2) va ser més gran, i es va observar una reducció en la prescripció del 29,8 % (−36,06 punts) en el període de variació immediata, que va arribar al 56,9 % (−68,96 punts) a l'any, diferència estadísticament significativa (p = 0,019).

Aquestes dades es detallen a la taula 4, en la qual es descriu la variació en la prescripció de la THS total i per principi actiu en DHD_{dones}, segons la publicació de les alertes del 2002 i 2004, i segons els períodes de variació immediata i tardana definits.

Per principis actius, es van trobar diferències significatives per al consum d'estradiol i estrogen més progestagen en els períodes de variació tardana, els quals van arribar a disminuir un 28,8 % i un 31,8 %, respectivament, el 2002 (p = 0,015 i p = 0,031), i un 54,3 % i un 64,3 %, respectivament, el 2004 (p = 0,039 i p = 0,008). La tibolona després de l'alerta del 2004 també té un descens de consum significatiu en el període de postalerta tardà (p = 0,040).

Taula 4. Variació en la prescripció de la THS per principi actiu en DHD_{dones} per al global del SAP segons els períodes predefinits

Període 2002	**P1-2002 (abr.-juny 02)**	**P2-2002 (jul.-set. 02)**	**P3-2002 (abr.-juny 03)**	**Variació immediata 2002**	**p**	**Variació tardana 2002**	**p**
Estrogen + progestagen	79,58	74,93	54,27	**–4,65**	0,613	**–25,31**	0,031*
Estradiol	116,42	110,27	82,92	**–6,14**	0,208	**–33,49**	0,015*
Estrògens conjugats	0,39	0,47	0,34	**0,07**	0,242	**–0,05**	0,06
Tibolona	6,15	5,71	5,04	**–0,44**	0,434	**–1,11**	0,147
DHD_{dones} totals	**202,54**	**191,38**	**142,57**	**–11,16**	**0,153**	**–59,97**	**0,012***
Període 2004	P1-2004 (oct.-des. 03)	P2-2004 (gen.-març 04)	P3-2004 (oct.-des. 04)	Variació immediata 2004	*p*	**Variació tardana 2004**	*p*
Estrogen + progestagen	43,71	24,62	15,6	**–19,08**	0,069	**–28,1**	0,008*
Estradiol	71,78	55,82	32,82	**–15,96**	0,131	**–38,96**	0,039*
Estrògens conjugats	0,3	0,2	0,24	**–0,1**	0,247	**–0,06**	0,6
Tibolona	5,36	4,44	3,52	**–0,92**	0,133	**–1,84**	0,04*
DHD_{dones} totals	**121,14**	**85,08**	**52,18**	**–36,06**	**0,063**	–68,96	0,019*

* Diferències estadísticament significatives

$DHD_{dones:}$ dosi diària definida cada mil dones i dia
P1-2002: període basal, trimestre anterior a la notificació de l'alerta (AEM, nota informativa 2002/07)
P2-2002: període de postalerta immediat, trimestre en el qual es va emetre l'alerta (AEM, nota informativa 2002/07)
P3-2002: període de postalerta tardà, trimestre a l'any de la comunicació de l'alerta (AEM, nota informativa 2002/07)
Variació immediata 2002: variació observada en comparar els períodes P1-2002 i P2-2002
Variació tardana 2002: variació observada en comparar els períodes P1-2002 i P3-2002
P1-2004: període basal, trimestre anterior a la notificació de l'alerta (AEM, nota informativa 2004/01)
P2-2004: període de postalerta immediat, trimestre en el qual es va emetre l'alerta (AEM, nota informativa 2004/01)
P3-2004: període de postalerta tardà, trimestre a l'any de la comunicació de l'alerta (AEM, nota informativa 2004/01)
Variació immediata 2004: variació observada en comparar els períodes P1-2004 i P2-2004
Variació tardana 2004: variació observada en comparar els períodes P1-2004 i P3-2004

AEM: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris

Estudi de l'anàlisi de sèries temporals

En referència a les alertes del 2002 i 2004 a la figura 22, es descriu l'evolució del consum mensual de la THS en DHD_{dones} per al global del SAP. Es representa el consum real de l'any 2001 al 2005 (línia sòlida en negreta), i l'evolució segons el model de transferència funcional aplicat després de cada alerta:

- Alerta 1 [AEM, nota informativa 2002/07 (línia de punts)].
- Alerta 2 [AEM, nota informativa 2004/01 (línia de punts i ratlles)].

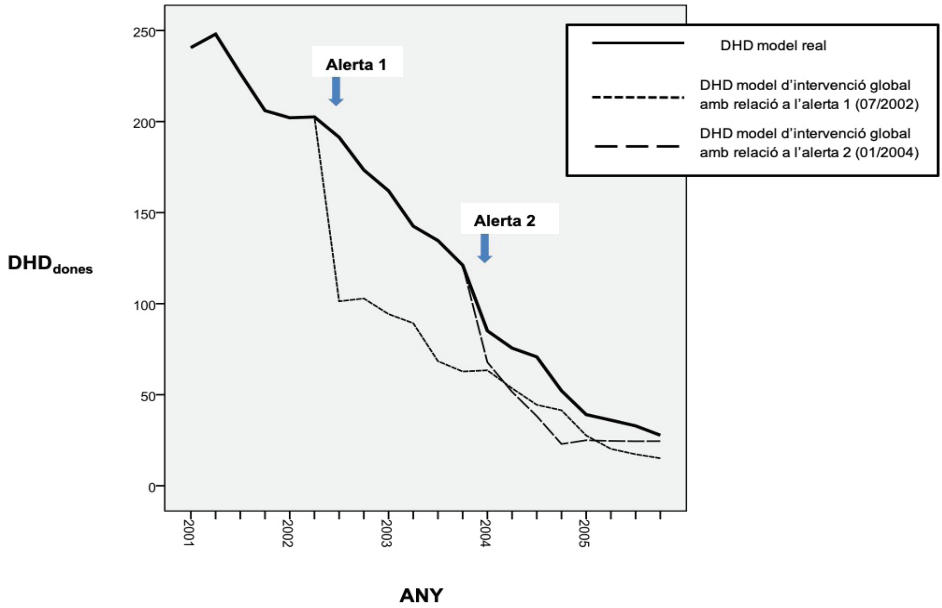
S'observa una tendència decreixent homogènia del consum real en tot el període d'estudi que passa de 240,63 DHD_{dones} el primer trimestre del 2001 a 27,75 DHD_{dones} l'últim trimestre del 2005.

Per al model de l'alerta 1 passa de 202,54 DHD_{dones} el segon trimestre del 2002 al 27,75 DHD_{dones} l'últim trimestre del 2005, i per al model de l'alerta 2 de 121,14 DHD_{dones} l'últim trimestre del 2004 a 27,75 DHD_{dones} l'últim trimestre del 2005.

En aplicar el model de transferència funcional (ARIMA) per determinar si les dues alertes van canviar significativament la prescripció de la THS, s'observa un increment de la tendència decreixent, amb diferències significatives respecte al consum real en el període posterior a la nota informativa AEM 2002/07 ($p = 0{,}018$), i a partir de la segona nota informativa AEM 2004/01 ($p = 0{,}028$) (*vegeu la figura 22*).

L'estudi de sèries temporals evidencia que la resposta observada després de la comunicació de les alertes va ser menor que l'esperada. En aquest sentit, tot i que les reduccions de la THS van ser molt evidents, la interpretació final seria considerar que la resposta a les alertes va ser parcial.

Figura 22. Evolució real, de l'any 2001 al 2005, del consum de la THS en DHD_{dones} per al global del SAP i segons el model d'intervenció per a l'alerta 1 i l'alerta 2



Alerta 1 2002: diferències estadísticament significatives del consum esperat respecte al consum real ($p = 0{,}018$)
Alerta 2 2004: diferències estadísticament significatives del consum esperat respecte al consum real ($p = 0{,}028$)
Alerta 1: AEM, nota informativa 2002/07
Alerta 2: AEM, nota informativa 2004/01
$DHD_{dones:}$ dosi diària definida cada mil dones i dia
AEM: Agència Espanyola de Medicament i Productes Sanitaris

6.2 Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat

Estudi pre- i postintervenció al SAP Alt Penedès-Garraf

El seguiment portat a terme al SAP Alt Penedès-Garraf mostra que, de 397 pacients en tractament d'aliskirèn en el moment de la primera alerta, es va passar a 83 al juny del 2012.

Les alertes publicades (AEM, 2011*a*; AEM, 2012*b*) van ser tan properes en el temps que per a l'anàlisi es consideren com una de sola (alertes emeses de l'AEM el 23 de desembre del 2011 i el 17 de febrer del 2012).

L'anàlisi segons els períodes predefinits (talls transversals al gener, març i juny del 2012) en el SAP mostra que els pacients amb aliskirèn van passar de 364 al gener, a 202 el març i a 83 al juny del 2012 (*vegeu la figura* 23).

Els pacients amb teràpia combinada aliskirèn + IECA i/o BRA van representar un 48,90 % i un 51,10 % d'aliskirèn no combinat amb IECA i/o BRA (gener del 2012).

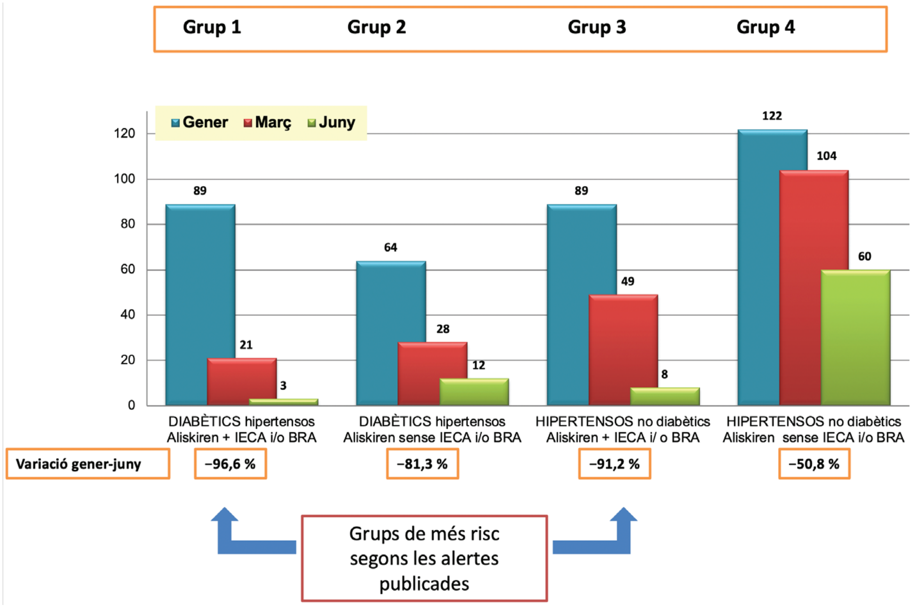
Aquesta reducció en els pacients exposats va evidenciar un impacte més gran en els grups de pacients de més risc segons les alertes publicades: pacients DM i no DM en tractament amb aliskirèn + IECA i/o BRA. Aquestes dades es descriuen a la figura 23.

Observem una reducció més gran i no estadísticament significativa de l'exposició al fàrmac en els grups de pacients de més risc: grup 1, de pacients DM (reducció del 96,6 %) i grup 3, de pacients no DM amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA (reducció del 91,2 %), tot i que també s'observa que s'ha produït una reducció en la prescripció d'aliskirèn no combinat, tant en pacients DM com no DM (reducció no estadísticament significativa del 81,3 % i 50,8 %, respectivament).

Aquestes diferències no són estadísticament significatives, ja que el nombre de pacients exposats és molt petit. El percentatge d'exposició a aliskirèn representa un 0,19 % i un 0,08 % amb relació a la combinació de risc (aliskirèn + IECA i/o BRA).

Tot i no observar diferències estadísticament significatives, els resultats assoleixen l'objectiu preestablert d'aconseguir una reducció ≥ 80 % dels pacients amb prescripció de la combinació de risc: grup 1 i grup 3, que assoleixen reduccions del 96,6 % i 91,2 %, respectivament.

Figura 23. Estudi pre- i postintervenció sobre l'aliskirèn: evolució del nombre de pacients exposats a medicaments amb aliskirèn, combinat o no amb IECA i/o BRA segons els grups de risc definits i segons els períodes transversals (gener del 2012, març del 2012, juny del 2012) al SAP Alt Penedès-Garraf



Gener del 2012: període basal
Març del 2012: període de postalerta immediat
Juny del 2012: període de postalerta tardà
IECA: inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina
BRA: bloquejador de receptors d'angiotensina

Les alertes publicades (AEM, 2011a; AEM, 2012b) van ser tan properes en el temps que per a l'anàlisi es consideren com una de sola (alertes emeses per l'AEM el 23 de desembre del 2011 i el 17 de febrer del 2012).

Estudi d'intervenció comparatiu (anàlisi de sèries temporals interrompudes)

El nombre total de pacients diagnosticats amb DM i tractats amb aliskirèn + IECA i/o BRA en el moment de la primera alerta va ser de 106 al SAP-I i 45 al SAP-C. Per a pacients no DM, el nombre total de pacients tractats al SAP-I i al SAP-C van ser de 91 i 25, respectivament (*vegeu les taules 5 i 6*).

A les figures següents es mostra l'evolució diària del nombre total de pacients en tractament amb aliskirèn + IECA i/o BRA en els grups de DM (vegeu la figura 24) i no DM (*vegeu la figura 25*) des del maig del 2010 fins al 31 de desembre del 2012.

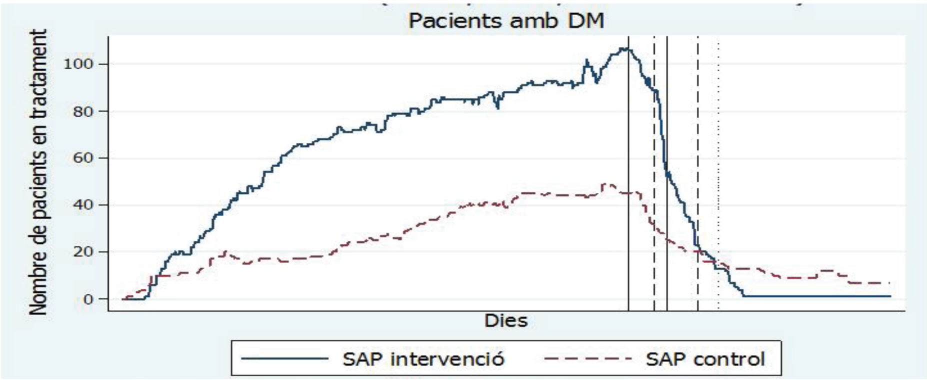
Després de la primera alerta (23 de desembre del 2011), es va observar un canvi rellevant en la tendència de prescripció en el grup de pacients DM d'ambdós SAP, que

va ser similar. Per a pacients no DM, el canvi de pendent va ser similar al dels pacients DM al SAP-I (*vegeu la figura 24*).

En el cas dels pacients no DM, després de la primera alerta (23 de desembre del 2011), es va observar un canvi rellevant en la tendència de prescripció al SAP-I: el canvi de pendent va ser similar al dels pacients DM al SAP-I.

Després de la segona alerta (2012) i la intervenció, el canvi en la tendència també va ser molt evident (*vegeu la figura 25*), i es van assolir els nivells de prescripció del SAP-C.

Figura 24. Evolució diària dels casos prevalents d'aliskirèn + IECA i/o BRA en pacients DM al SAP-I i al SAP-C

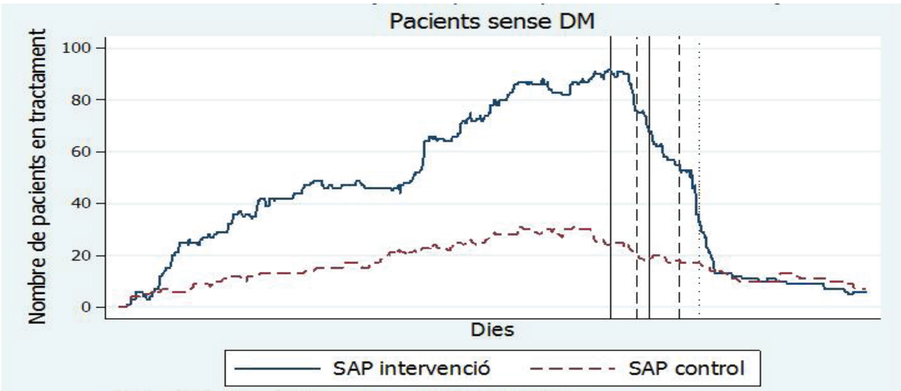


Alertes com a línies contínues: 23 de desembre del 2011 i 17 de febrer del 2013
Intervencions com a línies discontínues: 30 de gener del 2012 i 2 d'abril del 2012
Línia de punts: final del període per al càlcul de la tendència des de la primera alerta (31 d'abril)
Període representat: de l'1 de maig del 2012 al 31 de desembre del 2012

DM: diabètics

Les alertes publicades (AEM, 2011a; AEM, 2012b) van ser tan properes en el temps que per a l'anàlisi es consideren com una de sola (alertes emeses per l'AEM el 23 de desembre del 2011 i el 17 de febrer del 2012).

Figura 25. Evolució dels casos prevalents d'aliskirèn+ IECA i/o BRA en pacients no DM al SAP-I i al SAP-C



Alertes com a línies contínues: 23 de desembre del 2011 i 17 de febrer del 2013
Intervencions com a línies discontínues: 30 de gener del 2012 i 2 d'abril del 2012
Línia de punts: final del període per al càlcul de la tendència des de la primera alerta (31 d'abril)
Període representat: de l'1 de maig del 2010 al 31 de desembre del 2012
DM: diabètics

Les alertes publicades (AEM, 2011a; AEM, 2012b) van ser tan properes en el temps que per a l'anàlisi es consideren com una de sola (alertes emeses per l'AEM el 23 de desembre del 2011 i el 17 de febrer del 2012).

A la taula 5, es descriu l'evolució mensual del nombre de pacients DM, amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA al SAP-I i al SAP-C segons casos prevalents, noves prescripcions i prescripcions finalitzades (període: des de la publicació de la nota informativa del 2011 fins al desembre del 2012). Observem com es van retirant progressivament les prescripcions d'aliskirèn + IECA i/o BRA.

A la taula 6 es descriu l'evolució dels pacients no DM.

La variació dels casos prevalents s'accentua a partir de la segona alerta en DM i no DM. S'observen reduccions més grans al SAP-I respecte al SAP-C.

Taula 5. Evolució mensual del nombre de pacients DM amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA al SAP-I i al SAP-C segons els casos prevalents, noves prescripcions i prescripcions finalitzades (període: des de la publicació de la nota informativa del 2011 fins al desembre del 2012)

Pacients DM								
Data	Casos prevalents		Noves prescripcions acumulades		Prescripcions finalitzades acumulades		% variació de casos prevalents acumulats	
	SAP-I	SAP-C	SAP-I	SAP-C	SAP-I	SAP-C	SAP-I	SAP-C
23-des.-2011	106	45	176	76	70	31		
15-gen.-2012	95	40	179	77	85	37	−10,38 %	−11,11 %
15-febr.-2012	54	26	185	77	131	51	−49,06 %	−42,22 %
17-febr.-2012	52	25	185	77	133	52	−50,94 %	−44,44 %
15-març-2012	35	20	188	78	153	58	−66,98 %	−55,56 %
15-abr.-2012	19	16	188	78	170	62	−82,08 %	−64,44 %
15-maig-2012	10	13	188	78	178	65	−90,57 %	−71,11 %
15-juny-2012	1	13	188	78	187	65	−99,06 %	−71,11 %
15-jul.-2012	1	11	188	78	187	67	−99,06 %	−75,56 %
15-ag.-2012	1	9	188	78	187	69	−99,06 %	−80,00 %
15-set.-2012	1	9	188	78	187	69	−99,06 %	−80,00 %
15-oct.-2012	1	12	188	81	187	69	−99,06 %	−73,33 %
15-nov.-2012	1	7	188	81	187	74	−99,06 %	−84,44 %
15-des.-2012	1	7	188	81	187	74	−99,06 %	−84,44 %

SAP-C: Servei d'Atenció Primària control
SAP-I: Servei d'Atenció Primària intervenció
DM: diabètics
Alertes: 23 de desembre del 2011 i 17 de febrer del 2012

Taula 6. Evolució del nombre de pacients no DM amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA al SAP-I i al SAP-C segons els casos prevalents, noves prescripcions i prescripcions finalitzades (període: des de la publicació de la nota informativa del 2011 fins al desembre del 2012)

Pacients no DM								
Data	Casos prevalents		Noves prescripcions acumulades		Prescripcions finalitzades acumulades		% variació de casos prevalents acumulats	
	SAP-I	**SAP-C**	**SAP-I**	**SAP-C**	**SAP-I**	**SAP-C**	**SAP-I**	**SAP-C**
23-des.-2011	91	25	154	61	64	36		
15-gen.-2012	90	24	156	62	66	38	−1,10 %	−4,00 %
15-febr.-2012	70	19	158	63	90	44	−23,08 %	−24,00 %
17-febr.-2012	68	19	158	63	90	44	−25,27 %	−24,00 %
15-març-2012	57	17	161	64	104	47	−37,36 %	−32,00 %
15-abr.-2012	53	17	164	65	111	48	−41,76 %	−32,00 %
15-maig-2012	21	16	168	65	147	51	−76,92 %	−36,36 %
15-juny-2012	13	11	168	66	155	55	−85,71 %	−56,56 %
15-jul.-2012	11	10	168	66	157	56	−87,91 %	−60,00 %
15-ag.-2012	11	10	169	66	158	56	−87,91 %	−60,00 %
15-set.-2012	9	13	169	69	160	56	−90,11 %	−48,00 %
15-oct.-2012	9	11	170	69	161	58	−90,11 %	−56,00 %
15-nov.-2012	7	10	170	69	163	59	−92,31 %	−60,00 %
15-des.-2012	6	7	171	69	165	62	−93,41 %	−72,00 %

SAP-C: Servei d'Atenció Primària control
SAP-I: Servei d'Atenció Primària intervenció
DM: diabètics
Alertes: 23 de desembre del 2011 i 17 de febrer del 2012

Abans de l'alerta, en el grup de DM de tots dos SAP es va detectar un canvi en la tendència de la prescripció, que en tots dos casos va ser similar i no estadísticament significatiu (*vegeu la taula* 5).

Després de l'alerta, als dos SAP s'hi va posar de manifest, en els pacients DM, un canvi rellevant en la tendència de la prescripció que, en ambdós casos, és similar i no estadísticament significatiu (*vegeu la taula 7 i la figura 24*). En els pacients no DM, al SAP-I, el canvi de tendència va ser similar al dels pacients DM (*vegeu la taula 7 i la figura* 25).

Quan es va revisar el nombre de pacients amb prescripció activa postalerta d'aliskirèn + IECA i/o BRA, es van trobar diferències estadísticament significatives en la mitjana de finalització diària del tractament.

Després de l'alerta, tots dos SAP van disminuir els pacients amb aliskirèn + IECA i/o BRA, encara que la mitjana de finalització diària va ser significativament superior al SAP-I respecte al SAP-C, tant en el grup de DM (pendent després de l'alerta: 0,81, IC del 95 %: 0,91 a 0,71 vs. 0,30, IC 95 %: 0,37 a 0,22) com en el de no DM (0,56, IC 95 %: 0,67 a 0,45 vs. 0,10 95 % IC: 0,17 a 0,04) (*vegeu la taula 7*).

En el de DM, la diferència va ser **−0,52** (IC 95 %: −0,64 a −0,39) i en el no DM, **−0,45** (IC 95 %: −0,58 a −0,33).

Al final del període, el nombre total de pacients DM i no DM amb aliskirèn + IECA i/o BRA va ser 1 i 6, respectivament, al SAP-I, i 7 i 7, respectivament, al SAP-C.

Taula 7. Tendències de prescripció observades en pacients DM i no DM. Període de prealerta: entre l'1 de maig del 2010 i el 22 de desembre del 2011; període de postalerta: entre el 23 de desembre del 2011 i el 30 d'abril del 2012 (per a cada paràmetre del model es presenta el seu valor i interval de confiança 95 %)

Paràmetre	Pacients DM		Pacients no DM	
	SAP-I	SAP-C	SAP-I	SAP-C
Tendència de la sèrie prealerta	**0,09** (de 0,07 a 0,11)	**0,06** (de 0,03 a 0,08)	**0,11** (de 0,09 a 0,14)	**0,02** (de 0,00 a 0,04)
Canvi en el pendent postalerta	**−1,02** (de −2,95 a 0,92)	**−0,09** (de −1,04 a 0,85)	**−1,01** (de −2,67 a 0,50)	**0,94** (de 0,13 a 1,75)
Tendència postalerta	**−0,81** (de −0,91 a −0,71)	**−0,30** (de −0,37 a −0,22)	**−0,56** (de −0,67 a −0,45)	**−0,10** (de −0,17 a −0,04)
Estadístic de Durbin-Watson	2,0	2,0	1,9	1,9

SAP-C: Servei d'Atenció Primària control
SAP-I: Servei d'Atenció Primària intervenció
DM: diabètics
Alertes: 23 de desembre del 2011 i 17 de febrer del 2012

Els valors positius indiquen un nombre creixent de pacients amb aliskirèn + IECA i/o BRA, mentre que els valors negatius reflecteixen una reducció del nombre total de pacients.

Les alertes publicades (AEM, 2011*a*; AEM, 2012*b*) van ser tan properes en el temps que per a l'anàlisi es consideren com una de sola.

6.3 Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals: avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

De 10.839 pacients amb prescripció d'AINE en el període basal (gener del 2013), n'observem al final del període d'estudi una reducció del 33,2 % (3.598/10.839) de pacients amb prescripció activa d'AINE, després de les tres intervencions de millora contínua programades (*vegeu la taula 8 i la figura 26*).

Taula 8. Evolució del percentatge d'exposició poblacional (nombre de pacients i percentatge d'exposició) en el SAP segons els períodes (anuals i global) i grups de risc

Període	Grup 1[1]	Grup 2[2]	Grup 3[3]	Global
	Pacients (% exposició)	Pacients (% exposició)	Pacients (% exposició)	Pacients (% exposició)
Basal	1.065 (0,57 %)	3.929 (2,09 %)	5.845 (3,10 %)	10.839 (5,76 %)
Postint. 2013	725 (0,38 %)	3.228 (1,71 %)	5.416 (2,86 %)	9.369 (4,96 %)
Variació basal / postint. 2013	−340 (−33,33 %)	−701 (−18,18)	−429 (−7,74)	−1.470 (−13,09)
p	$p = 0{,}5733$	$p = 0{,}2436$	$p = 0{,}4546$	$p = 0{,}0120$*
Postint. 2014	609 (0,32%)	2.797 (1,48 %)	5.190 (2,75 %)	8.596 (4,55 %)
Variació postint. 2013 /postint. 2014	−116 (−15,79 %)	−431 (−13,45 %)	−226 (−3,85 %)	−773 (−8,27)
p	$p = 0{,}8540$	$p = 0{,}4784$	$p = 0{,}7317$	$p = 0{,}1975$
Postint. 2015	606 (0,32 %)	2.190 (1,16 %)	4.445 (2,35 %)	7.241 (3,83 %)
Variació postint. 2014 / postint. 2015	−3 (−0,00 %)	−607 (−21,62 %)	−745 (−14,55 %)	−1.355 (−15,82 %)
p	P=1	P=0,3293	P=0,2157	p=0,0248*
p	$p = 0{,}4770$	$p = 0{,}0080$*	$p = 0{,}0218$*	$p < 0{,}0001$*

*Diferències estadísticament significatives

[1] Grup 1: pacients amb patologia CV/R establerta
[2] Grup 2: pacients amb hipertensió arterial sense patologia CV/R
[3] Grup 3: tots els altres pacients
Postint.: postintervenció

La reducció del percentatge d'exposició poblacional global va passar del 5,76 % al 3,83 %, cosa que representa una reducció del 33,51 %, diferències que són estadísticament significatives ($p < 0{,}0001$).

Addicionalment, la intervenció ha estat efectiva en superar el llindar predefinit d'una reducció de ≥ 30 %. Aquest llindar del 30 % se supera per a tots els grups de pacients estratificats com de risc més alt (grup 1 i 2).

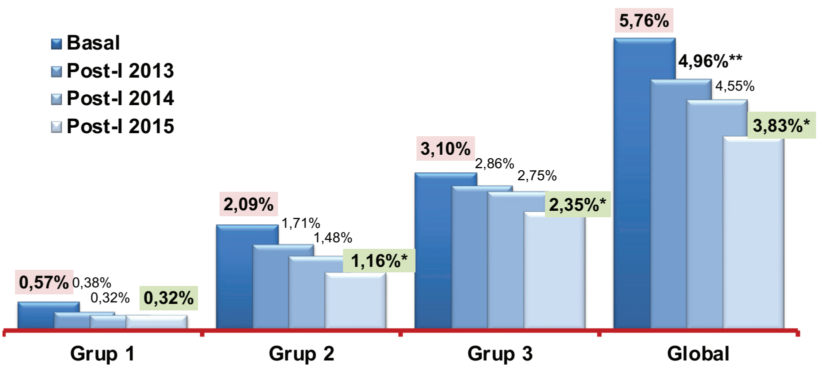
Destaca una reducció més gran de l'exposició a AINE en els grups de pacients de més risc, grup 1 i 2, on va disminuir un 43,86 % (diferències no significatives: $p = 0{,}4770$) i un 44,5 % (diferències significatives $p = 0{,}0082$), respectivament.

Observem diferències significatives ($p < 0{,}0001$) en la reducció global (basal-postintervenció 2015), i la disminució en l'exposició dels pacients a AINE és del 33,51 %.

A la figura 26 es mostra la representació gràfica de l'evolució del percentatge d'exposició anual segons el grup de risc de pacients.

Figura 26. Representació gràfica de l'evolució del percentatge d'exposició anual i global i segons els grups de risc

Evolució del percentatge d'exposició anual i segons els grups de risc



* Diferències estadísticament significatives global basal-postint. 2015
** Diferències estadísticament significatives global basal-postint. 2013
Grup 1: pacients amb patologia CV/R establerta
Grup 2: pacients amb hipertensió arterial sense patologia CV/R
Grup 3: tots els altres pacients

Postint.: postintervenció

Es va avaluar l'impacte sobre la prescripció crònica i l'aguda. Definim *prescripció crònica* com la que és superior o igual a noranta dies.

Aquesta anàlisi es presenta a la taula 9 i figura 27, en la qual es descriu l'evolució dels tractaments crònics i aguts, el nombre de pacients i el percentatge d'exposició, segons els períodes anuals estudiats.

Observem diferències estadísticament significatives en la variació global. Els pacients en tractament crònic es van reduir un 37,74 % (6.196/9.952), cosa que va representar una reducció de 2,01 punts en el percentatge d'exposició (−37,94 %), que va passar del 5,29 % al 3,28 % ($p < 0{,}0001$).

La intervenció ha estat efectiva en superar el llindar predefinit d'una reducció ≥ 30 %.

Els tractaments aguts es van mantenir pràcticament estables.

Les diferències van ser estadísticament significatives el primer any de la intervenció (basal-postint. 2013, $p = 0{,}0030$) i el tercer any (postint. 2014-2015, $p = 0{,}0348$).

Els tractaments crònics en pacients de 65 anys o més es van reduir un 26,75 %.

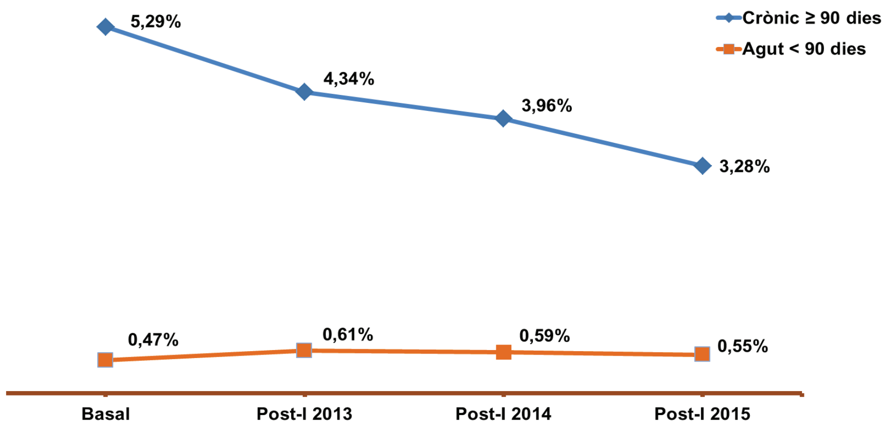
Taula 9. Evolució dels tractaments aguts i crònics d'AINE, segons els períodes d'intervenció definits

Tractament	Basal pacients (% d'exposició)	Postint. 2013 pacients (% d'exposició)	Postint. 2014 pacients (% d'exposició)	Postint. 2015 pacients (% d'exposició)	Variació global pacients (%)	Variació global % d'exposició (%)
Crònic ≥ 90 dies	**9.952 (5,29 %)**	**8.212 (4,34 %)***	**7.483 (3,96 %)**	**6.196 (3,28 %)***	**−3756 * (-37,74 %)**	**−2,01 % * (37,94 %)**
Agut < 90 dies	**887 (0,47 %)**	**1.157 (0,61 %)**	**1.113 (0,59 %)**	**1.045 (0,55 %)**	**158 (17,95 %)**	**0,08 % (17,57 %)**

*Diferències estadísticament significatives

Postint.: postintervenció
Variació global del percentatge d'exposició basal-postintervenció 2015: $p < 0{,}0001$
Variació del percentatge d'exposició basal-postintervenció 2013: $p = 0{,}0030$
Variació del percentatge d'exposició postintervenció 2013 vs. postintervenció 2014: $p = 0{,}2337$
Variació del percentatge d'exposició postintervenció 2014 vs. postintervenció 2015: $p = 0{,}0348$

Figura 27. Representació gràfica de l'evolució dels tractaments d'AINE segons la durada aguda i crònica



Postint.: postintervenció
Variació global del percentatge d'exposició basal-postintervenció 2015*: $p < 0{,}0001$
Variació del percentatge d'exposició basal-postintervenció 2013*: $p = 0{,}0030$
Variació del percentatge d'exposició postintervenció 2013 vs. postintervenció 2014: $p = 0{,}2337$
Variació del percentatge d'exposició postintervenció 2014 vs. postintervenció 2015*: $p = 0{,}0348$

*Diferències estadísticament significatives

A la taula 10, es descriu l'evolució del percentatge d'exposició poblacional per EAP segons els períodes predefinits i a la figura 28 es representa gràficament.

En relació amb la variació en el nombre de pacients i el percentatge d'exposició poblacional, destaca que en tots els EAP es redueix en un percentatge ampli, i les diferències estadísticament significatives són per als EAP 1 (−959 pacients, que representa −3,48 % d'exposició poblacional) i EAP 2 (−811 pacients, que representa −4,05 % d'exposició poblacional).

Observem una variabilitat àmplia entre els EAP en el percentatge d'exposició als AINE (concretament diferències de 5,1 punts: rang de 8,89 % a 3,39 %). Aquestes diferències són més petites després de tots els períodes postintervenció (diferències de 3,27 punts: rang de 5,40 % a 2,13 %). Destaca que tots els EAP mostren millores en reduir el nombre de pacients exposats.

Les reduccions observades van des d'un 53,35 % a l'EAP 2 fins a un 15,74 % a l'EAP 7 (*vegeu la taula 10 i la figura 28*).

Addicionalment, per als EAP 1, 2 i 8, s'assoleix el llindar de reducció preestablert de ≥ 30 %, tot i que pràcticament hi arriben també els EAP 4 i 5.

Els EAP amb un percentatge alt d'exposició als AINE basal són els que van reduir més l'exposició als AINE: les diferències observades depenen en part del grau d'exposició basal de cada EAP (*vegeu la taula 10 i figura 28*).

Els resultats assolits des del punt de vista dels EAP els podríem qualificar de parcials. En alguns EAP queda marge de millora, de reducció del percentatge d'exposició als AINE.

Taula 10. Evolució i variació global del percentatge d'exposició poblacional per EAP i per al SAP Alt Penedès-Garraf segons el període basal i els períodes postintervenció anuals i global (postint. 2015). S'expressa segons la variació en el nombre de pacients i del percentatge d'exposició als AINE

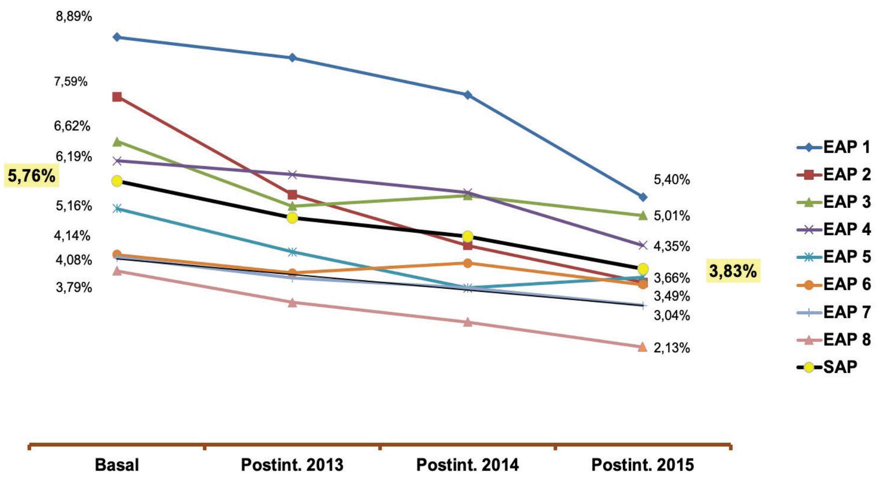
EAP	Basal pacients (% d'exposició)	Postint. 2013 pacients (% d'exposició)	Postint. 2014 pacients (% d'exposició)	Postint. 2015 pacients (% d'exposició)	Variació global pacients (%)	Variació global % exposició	*p*
EAP 1	**2422** (8,89 %)	**2297** (8,44 %)	**2067** (7,64 %)	**1463** (5,40 %)	**−959** (−39,60 %)	**−3,48 %** (−39,18 %)*	***p* < 0,0001**
EAP 2	**1508** (7,59 %)	**1077** (5,46 %)	**857** (4,35 %)	**697** (3,54 %)	**−811** (−53,78 %)	**−4,05 %** (−53,35 %)*	***p* = 0,0003**
EAP 3	**1183** (6,62 %)	**932** (5,20 %)	**971** (5,44 %)	**894** (5,01 %)	**−289** (−24,43 %)	**−1,61 %** (−24,34 %)	*p* = 0,1240
EAP 4	**1237** (6,19 %)	**1181** (5,90 %)	**1107** (5,50 %)	**876** (4,35 %)	**−361** (−29,18 %)	**−1,84 %** (−29,76 %)	*p* = 0,0659
EAP 5	**1487** (5,16 %)	**1227** (4,21 %)	**1000** (3,42 %)	**1070** (3,66 %)	**−417** (−28,04 %)	**−1,50 %** (−29,06 %)	*p* = 0,0721
EAP 6	**1410** (4,14 %)	**1282** (3,74 %)	**1346** (3,96 %)	**1186** (3,49 %)	**−224** (−15,89 %)	**−0,65 %** (−15,74 %)	*p* = 0,3909
EAP 7	**811** (4,08 %)	**728** (3,64 %)	**688** (3,42 %)	**610** (3,04 %)	**−201** (−24,78 %)	**−1,05 %** (−25,67 %)	*p* = 0,2999
EAP 8	**781** (3,79 %)	**645** (3,10 %)	**560** (2,68 %)	**445** (2,13 %)	**−336** (−43,02 %)	**−1,67 %** (−43,91 %)	*p* = 0,1117
SAP	**10839** (5,76 %)	**9369** (4,96 %)	**8596** (4,55 %)	**7241** (3,83 %)	**−3598** (−33,19 %)	**−1,92 %** (−33,41 %)	***p* < 0,0001**

* Diferències estadísticament significatives
EAP: equip d'atenció primària
Postint.: postintervenció

El percentatge d'exposició als AINE es va calcular, a partir de les dades de cada EAP: nombre de pacients amb prescripció activa d'AINE / població ≥ 15 anys, segons les dades anuals de la població de l'RCA.

La variació global es va calcular comparant el valor basal amb el valor de l'últim període (postint. 2015).

Figura 28. Representació gràfica de l'evolució del percentatge d'exposició poblacional per EAP i pel SAP Alt Penedès - Garraf segons el període basal i els períodes postintervenció anuals



Diferències estadísticament significatives per a l'EAP 1, EAP 2 i SAP
EAP: equip d'atenció primària
SAP: Servei d'Atenció Primària Alt Penedès - Garraf
Postint.: postintervenció

L'evolució de la prescripció per principi actiu es descriu a la taula 11. En destaca la reducció dels principis actius de risc CV més alt i objecte de la publicació d'alertes de seguretat: el diclofenac va disminuir un 56,6 % (580/1.336); l'aceclofenac, un 71,3 % (138/480); l'etoricoxib, un 36,4 % (332/522), i el celecoxib, un 35,2 % (343/529).

Destaca una reducció rellevant del percentatge d'exposició a ibuprofèn (−39,33 %), diferència estadísticament significativa ($p < 0,0001$).

Cal posar en valor que l'ibuprofèn (AINE de primera elecció juntament amb el naproxèn) va experimentar una reducció del 39,1 % (3.307/5.434), diferència estadísticament significativa. En canvi, el naproxèn, fàrmac de menor risc CV, va incrementar un 24,7 % (1.578/1.265). Aquests fets evidencien el seguiment de les recomanacions de selecció. Les reduccions globals es consideren rellevants des del punt de vista clinicoassistencial i de seguretat clínica.

Taula 11. Evolució del nombre de pacients amb la prescripció d'AINE per principi actiu segons els períodes d'estudi i variació global

PRINCIPI ACTIU	Basal pacients (% exposició)	Postint. 2013 pacients (% exposició)	Postint. 2014 pacients (% exposició)	Postint. 2015 pacients (% exposició)	VARIACIÓ GLOBAL pacients (%)	VARIACIÓ GLOBAL % exposició (%)	p
Ibuprofèn	**5434** (2,89 %)	**4829** (2,55 %)	**4254** (2,25 %)	**3307** (1,75 %)	**−2127** (−39,1 %)	**−1,14 %** (−39,33 %) *	p = 0,0008
Diclofenac	**1336** (0,71 %)	**1073** (0,57 %)	**719** (0,38 %)	**580** (0,31 %)	**−756** (−56,6 %)	**−0,40 %** (−56,72 %)	p = 0,2932
Naproxèn	**1265** (0,67 %)	**1312** (0,69 %)	**1572** (0,83 %)	**1578** (0,84 %)	**313** (24,7 %)	**0,16 %** (24,35 %)	p = 6051
Dexketoprofèn	**600** (0,32 %)	**585** (0,31 %)	**630** (0,33 %)	**613** (0,32 %)	**13** (2,20 %)	**−0,01 %** (−1,84 %)	p = 1
Celecoxib	**529** (0,28 %)	**362** (0,19 %)	**349** (0,18 %)	**343** (0,18 %)	**−186** (−35,20 %)	**−0,10 %** (−35,37 %)	p = 0,7686
Etoricoxib	**522** (0,28 %)	**358** (0,19 %)	**340** (0,18 %)	**332** (0,18 %)	**−190** (−36,40 %)	**−0,1 %** (−36,60 %)	p = 0,7716
Aceclofenac	**480** (0,25 %)	**324** (0,17 %)	**225** (0,12 %)	**138** (0,07 %)	**−342** (−71,30 %)	**−0,18 %** (−71,34 %)	p = 0,6840
Indometacina	287 (0,15 %)	260 (0,14 %)	269 (0,14 %)	203 (0,11 %)	−84 (−29,30 %)	−0,04 % (−29,49 %)	p = 0,9050
Naproxèn + esomeprazole	100 (0,05 %)	62 (0,03 %)	57 (0,03 %)	22 (0,01 %)	−78 (−78,00 %)	−0,04 % (−78,07 %)	p = 0,9348
Meloxicam	88 (0,05 %)	64 (0,03 %)	52 (0,03 %)	47 (0,02 %)	−41 (−46,60 %)	−0,02 % (−46,76 %)	p = 0,9348
Nabumetona	55 (0,03 %)	28 (0,01 %)	40 (0,02 %)	16 (0,01 %)	−39 (−70,90 %)	−0,02 % (−71,00 %)	p = 0,9651
Lornoxicam	52 (0,03 %)	42 (0,02 %)	35 (0,02 %)	31 (0,02 %)	−21 (−40,40 %)	−0,01 % (−40,57 %)	p = 0,9784
Diclofenac+ misoprostol	27 (0,01 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	6 (0,00 %)	−21 (−77,80 %)	−0,01 % (−77,85 %)	p = 0,9808
Dexibuprofèn	25 (0,01 %)	36 (0,02 %)	21 (0,01 %)	15 (0,01 %)	−10 (−40,0 %)	−0,01 % (−40,19 %)	p = 1
Ketoprofèn	14 (0,01 %)	8 (0,00 %)	10 (0,01 %)	6 (0,00 %)	−8 (−57,10 %)	−0,00 % (−57,28 %)	p = 0,9810
Fenilbutazona	13 (0,01 %)	12 (0,01 %)	5 (0,00 %)	0 (0,00 %)	−13 (−100 %)	−0,01 % (−100 %)	—
Piroxicam	9 (0,00 %)	10 (0,01 %)	4 (0,00 %)	3 (0,00 %)	−6 (−66,70 %)	−0,00 % (−66,77 %)	—
Àcid mefenàmic	2 (0,00 %)	3 (0,00 %)	2 (0,00 %)	0 (0,00 %)	−2 (−100 %)	−0,00 % (−100 %)	—
Tenoxicam	1 (0,00 %)	2 (0,00 %)	2 (0,00 %)	1 (0,00 %)	0 (0,00 %)	−0,00 % (−0,32 %)	—

Diferències estadísticament significatives

Postint.: postintervenció

7. Discussió

7.1 Estudi 1. Anàlisi de l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció de teràpia hormonal substitutiva

La utilització d'hormonoteràpia substitutiva en el nostre àmbit d'estudi va respondre a la comunicació dels riscos i beneficis de l'AEM, encara que de forma variable segons l'alerta (AEM, 2002; AEM, 2004c). Així doncs, la reducció del consum a l'any de la primera alerta (2002) va ser del 29,6 % i la de la segona (2004), del 56,9 % (vegeu la taula 5).

En relació amb l'alerta 1, les DHD van passar de 202,54 a 142,57, amb una reducció immediata d'un 5,5 % i una reducció tardana significativa del 29,6 %.

Per a l'alerta 2, les DHD van passar de 121,14 a 52,18, amb una reducció immediata d'un 29,8 % i una reducció tardana significativa del 56,9 %.

En la interpretació global d'aquestes dades, cal tenir en compte que en l'últim període d'estudi, després de la segona alerta, el grau d'utilització en el període basal era menor a causa de l'impacte de la primera alerta.

No obstant això, els canvis en la prescripció segons el model d'intervenció aplicat (ARIMA) evidencien que la reducció observada en la prescripció va ser menor de l'esperada, i les diferències més grans van ser per a l'alerta 1. Per a l'alerta 2, el model teòric respecte al d'intervenció està més proper. Aquestes diferències entre consum real observat i esperat van ser estadísticament significatives (*vegeu la figura* 22).

Malgrat la dificultat d'establir comparacions dels resultats assolits entre estudis que avaluen l'impacte de les alertes de seguretat (per diferent metodologia, seguiment, unitats de mesura, anàlisis estadístiques i/o entorns diferents entre d'altres), sí que podem fer una sèrie de consideracions que expliquen, en part, els resultats en el nostre àmbit.

Cal tenir en compte que el consum de la THS al nostre país en dones de 40 anys o més s'ha estimat baix comparat amb el d'altres països (Benet *et alii*, 2002), cosa que podria explicar, en part, que l'impacte de l'alerta 1 (2002) fora modest a curt termini comparat amb el que ha passat en països com els Estats Units d'Amèrica, el Canadà i Nova Zelanda, en què la prevalença d'utilització d'aquests medicaments era més alta i l'efecte dels resultats de l'estudi WHI va ser immediat, i es van observar reduccions més evidents en la utilització de la THS (Guay *et alii*, 2006; Haas *et alii*, 2004; Hersh *et alii*, 2004; Wysowski, Gobernale, 2005; Austin *et alii*, 2003).

Des de la publicació de l'estudi WHI 2002, nombroses publicacions, articles científics i recomanacions d'ús racional se succeeixen tant en l'àmbit internacional (Rymer *et alii*, 2003; Prescrire, 2003; Stephenson, 2003) com en el nacional (INFAC, 2003; Landa, 2003; Pérez, Faustino, 2003), la qual cosa explicaria, en part, la tendència progressiva de reducció en l'ús de la THS.

En un estudi nord-americà que es va dur a terme a San Francisco (Haas *et alii*, 2004), i que tenia com a objectiu examinar si els estudis HERS i WHI van tenir un impacte en l'ús de la THS en les dones postmenopàusiques, es va concloure que els resultats del HERS van generar una disminució de l'ús de la THS de l'1 % per trimestre, mentre que els resultats de l'estudi WHI van tenir com a conseqüència la reducció del 18 % en la prescripció d'aquests fàrmacs. Haas *et alii* van justificar aquestes diferències en la reducció del consum en el fet que els resultats de l'estudi WHI van ser àmpliament difosos, a la vegada que estaven més dirigits a les dones postmenopàusiques.

En un altre estudi publicat, que avaluava l'impacte que les evidències científiques recents havien tingut sobre la pràctica clínica (Hersh *et alii*, 2004), es va descriure l'ús de la THS del 1995 al 2003. Es va observar que la prescripció després dels resultats de l'estudi HERS II i WHI va començar a disminuir i va aconseguir el nivell més baix al juliol del 2003, cosa que va permetre concloure que molts pacients o bé van interrompre el tractament o bé van disminuir-ne les dosis (Hersh *et alii*, 2004).

Wysowski *et alii* (2005) van trobar que el nombre de prescripcions orals d'estrògens o la combinació d'estrogen més progestagen dispensades a pacients ambulatoris, del juliol del 2002 al juny del 2003, es va reduir un 32 % i els preparats transdèrmics, un 10 %. Guay *et alii* (2007) van observar, després de la publicació de l'estudi WHI, reduccions mensuals del 28 % en les prescripcions de la THS.

Roumie *et alii* (2004) van avaluar els canvis que s'havien produït en la prescripció de la THS després d'una intervenció multifactorial sense grup control, en què van informar dels resultats de l'estudi WHI als pacients i als professionals, i hi van incloure un avís electrònic. La intervenció va resultar ser 4,9 vegades més efectiva que la simple difusió.

Coincidint amb la publicació dels estudis sobre la disminució en la prescripció de TSH, es va publicar un article en el qual es demostrava la disminució en la despesa promocional de la THS (Majumdar *et alii*, 2004), sobretot per als medicaments implicats en l'estudi WHI. Aquesta disminució en les despeses de promoció afecta realment la utilització d'aquests fàrmacs? O per contra és deguda a la ja consistent evidència científica?

A Finlàndia (Hemminki, 2004) no es van produir els canvis fins al primer trimestre del 2003, a causa de la influència d'uns sectors sanitaris determinats, majoritàriament ginecòlegs, els quals van argumentar que la població del WHI no era representativa de la finlandesa, i que els fàrmacs utilitzats eren diferents. Una cosa similar va passar a Holanda (Faber *et alii*, 2005), on la prescripció de la THS es va reduir modestament després de la publicació de l'estudi WHI, i només després de la publicació del Million Women Study (2003) se'n va iniciar una reducció més pronunciada.

A Espanya, igual que en altres països, es va generar un ampli debat (Palacios *et alii*, 2003; Balasch, 2002) sobre la validesa dels resultats del WHI. Tant les agències reguladores (AEM) com el panel d'experts de l'Associació Espanyola per a l'Estudi de la Menopausa van analitzar els resultats de l'estudi WHI. Les seves conclusions inicials van ser que les dades que s'aportaven no havien de modificar de forma substancial l'actuació en la prescripció d'aquests fàrmacs. Es recomanava individualitzar la prescripció d'aquests fàrmacs valorant i informant dels seus riscos i beneficis.

S'argumentava que els resultats només eren aplicables a l'ús d'estrògens en combinació amb un progestagen administrat de forma contínua, i era possible que altres tipus de compostos hormonals, altres dosis i altres pautes d'administració dels estrògens combinats amb progestàgens produïssin efectes diferents dels observats en l'estudi WHI (AEM, 2002; Palacios *et alii*, 2003). Tot això explicaria el menor impacte observat de l'alerta 2002 respecte al que s'esperava segons el model d'intervenció aplicat. La resposta menor a l'esperada segons el model ARIMA s'explica per tots aquests fets.

Posteriorment, tot i que les publicacions científiques internacionals (Nelson, 2004*a*; Medical Letter, 2004; Nelson, 2004*b*; McLennan *et alii*, 2004; USPSTF, 2005) i nacionals (Bailón, 2004; Palacios *et alii*, 2004; Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia, 2004) sobre la THS van continuar generant-se fins a l'actualitat, l'efecte observat en l'alerta 2 (2004) possiblement es va deure, en part, a l'efecte additivosinèrgic de les dues comunicacions de l'AEM i al seu posicionament més clar i objectiu.

Respecte a l'impacte de les alertes en el col·lectiu de ginecòlegs del nostre àmbit, es va observar una resposta més retardada i menys intensa a l'alerta 2002 que a la 2004 (Ortega *et alii*, 2007). Concretament, per a l'alerta 1 (2002), la reducció va ser del

6,6 % a l'any i la resposta inicial a l'alerta 2 (2004) va ser del 39,4 % i del 64,3 % a l'any. Alguns autors han descrit que els ginecòlegs van mostrar menor preocupació que els internistes pels riscos associats a la THS, o fins i tot que van creure fermament en els beneficis de la THS (Brett *et alii*, 2005). Els resultats d'un altre estudi (Neyro *et alii*, 2005), en què es va passar una enquesta sobre la rellevància de l'estudi WHI a més de 3.500 ginecòlegs espanyols, van aportar la conclusió que els ginecòlegs enquestats coneixien aquest estudi i declaraven que els resultats no podien ser extrapolats al seu entorn. No obstant això, els autors assenyalen que després de la publicació, un 10 % dels tractaments es van retirar, se'n van limitar les indicacions i reduir la durada. De nou, l'impacte va ser inferior a l'esperat.

El perfil d'utilització de la THS a Espanya, i com s'observa en el nostre treball (*vegeu la taula 2*) per principi actiu, és diferent de l'utilitzat als Estats Units d'Amèrica (Hersh *et alii*, 2004), on els estrògens conjugats sols o associats a progestàgens eren els més utilitzats i els que van experimentar més canvis en la prescripció després dels resultats de l'estudi WHI. L'impacte més gran sobre la prescripció per principi actiu en el nostre entorn es va observar en els principis actius més utilitzats, és a dir, les especialitats amb estradiol i estrogen més progestagen, tant per via transdèrmica com oral.

Com assenyala Hemminki (2004), en les teràpies preventives hauria de ser una norma disposar de proves d'efectivitat i seguretat a llarg termini abans de l'aplicació generalitzada d'una pràctica clínica. La bona pràctica clínica s'hauria de basar en la millor evidència disponible, però l'aparició de noves evidències científiques no sempre suposa un canvi automàtic de la pràctica clínica (Grol, Grimshaw, 2003).

Cal tenir en compte que hi ha múltiples factors en la prescripció d'alguns tractaments que poden influir en la implementació de les evidències, sense oblidar tots els agents implicats: metge, pacient, especialistes, experts, indústria, mitjans de comunicació o organització sanitària. L'impacte dels estudis publicats sobre la THS, i la difusió pels mitjans de comunicació, ja van influir en la disminució del seu consum amb anterioritat a la publicació de les alertes.

Com es pot concloure d'aquest treball, les alertes farmacèutiques a més de ser fonts d'informació accessible i difosa de manera sistemàtica han de ser rellevants. De vegades són l'única font d'informació avaluada que el metge prescriptor rebrà quotidianament, amb les recomanacions de prescripció i utilització que dona el sistema sanitari per al qual treballa.

L'ambigüitat en les recomanacions pot afavorir una disminució de l'impacte desitjat, amb l'excés consegüent de medicació prescrita en el període estudiat, que vindria representada per l'àrea entre la corba de prescripció observada i les corbes dels models d'intervenció calculats (*vegeu la figura 22*).

Més endavant, concretament l'any 2008, el Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà va reavaluar el balanç benefici-risc de l'ús de la THS (AEM, 2008) en dones premenopàusiques i postmenopàusiques per tal de valorar si els resultats de nous estudis publicats podien modificar les recomanacions emeses anteriorment (AEM, 2004). A la reunió hi van assistir representants de diferents associacions científiques: l'Associació Espanyola per a l'Estudi de la Menopausa (AEEM) i la Societat Espanyola de Ginecologia i Obstetrícia (SEGO). Després de revisar la informació disponible, conclouen que les noves dades no fan necessari modificar les recomanacions d'ús de la THS emeses anteriorment (AEM, 2008*a*).

També es va emetre una nota informativa dirigida als pacients (AEM, 2008*b*).

Cal destacar que les dades de consum de la THS en DHD_{dones} es mantenien en cotes baixes de 41,26 en el trimestre d'emissió de l'alerta del 2008 i van passar a 43,01 i 25,89 en el període de variació immediat i tardà, respectivament.

En un estudi recent publicat per Baladé *et alii* (2016), amb l'objectiu de descriure l'evolució del consum i la prevalença d'ús de la THS a Espanya durant el període 2000-2014, es conclou que el consum i la prevalença d'ús de la THS va disminuir de forma notable a partir de les publicacions dels estudis de la WHI i del MWS (Million Women Study), i de les mesures reguladores (comunicacions de seguretat publicades per l'AEM), que informaven de les restriccions per a l'ús d'aquests medicaments, seguint una tendència similar a l'observada en altres països occidentals. En el nostre entorn, el comportament va ser similar: el consum en DHD_{dones} es va reduir durant tot el període estudiat, tot i que —com hem remarcat— possiblement la resposta va ser menor de l'esperada segons l'anàlisi duta a terme (ARIMA).

Malgrat la resposta real menor a l'esperada, la baixa prescripció s'ha mantingut i ha continuat baixant al llarg del temps, i les DHD_{dones} han estat l'any 2014 i 2015 de 10,22 i 7,06, respectivament.

Cal posar en valor també la rellevància de facilitar informació als ciutadans sobre els beneficis i els riscos de la THS (AEM, 2004; AEM, 2008).

En aquest sentit, recomanaríem l'elaboració d'informació dirigida a les possibles candidates a la THS, seguint l'exemple de l'Equip de Treball de Serveis Preventius dels Estats Units (USPSTF, 2017). Es tracta d'un full informatiu en el qual no es recomana l'ús de la THS per prevenir les malalties cròniques en dones postmenopàusiques (Jin, 2017), que es qualifica amb una *D*, és a dir, tractament no recomanat a causa d'un grau moderat-alt de certesa que no hi ha un benefici clar, o bé que els riscos són més grans que els beneficis.

En definitiva, l'objectiu final seria minimitzar els possibles riscos associats a la THS, recomanant utilitzar la dosi mínima efectiva durant el mínim temps possible per al tractament dels símptomes climatèrics que afectin negativament la qualitat de vida.

Estem d'acord amb Carné (2015) que la THS té un perfil complex de beneficis i riscos. Si bé l'ús a curt termini d'estrògens sols o de la combinació d'estrògens i progestàgens en dones molt simptomàtiques pot aportar millores en els símptomes vasomotors i en l'aparició de fractures, la seva utilització a mitjà i llarg termini no és recomanable.

Limitacions

Aquest treball presenta una sèrie de limitacions:

- Cal tenir en compte que les dades analitzades provenen de la facturació de receptes, a partir de les quals només es pot fer una estimació de la població exposada i no de la població realment exposada.
- Les dades tampoc no aporten informació de la indicació i adequació de la THS, ni de la dosi emprada ni de la durada dels tractaments.
- La reducció de la prescripció de la THS no es pot atribuir exclusivament a l'emissió de les alertes per part de l'AEM.

No obstant això, podem afirmar que el monitoratge de la prescripció ens és d'utilitat per corroborar si les evidències científiques lligades a la comunicació de nous riscos es van implementar en el nostre medi de la forma més adequada i idònia possible, i per tant la seva avaluació ens pot ajudar a identificar aspectes de la utilització de medicaments millorables.

Projecció de futur

Tot i la reducció de l'ús de la THS, cal avançar en un futur i ser proactius en aquest seguiment i avaluació tenint en compte aspectes com la identificació de pacients i els seus riscos en relació amb l'ús de la THS, així com centrar-nos en els resultats de salut.

Molt interesant és l'estudi de Manson *et alii* (2013) sobre la THS i els resultats de salut, en el qual es fa un seguiment a llarg termini d'efectes adversos. S'hi conclou que els resultats i el seguiment postintervenció a llarg termini (seguiment de tretze anys) dels dos assaigs del WHI sobre la THS no donen suport a l'ús d'aquesta teràpia per a la prevenció de malalties cròniques, malgrat que es considera apropiat per a la gestió de símptomes en algunes dones (Manson *et alii*, 2013; Carné, 2015). Així doncs, es posa de manifest que la THS presenta un patró complex de riscos i beneficis (Carné, 2015).

Per això, en investigacions futures, seria convenient elaborar un estudi posterior a aquest amb l'objectiu de valorar les indicacions clíniques i l'adequació (dosi, durada, via administració) dels tractaments de THS, així com valorar els resultats clínics, la incidència d'efectes adversos, com el risc de càncer de mama (i d'altres) i els riscos CV

(accident vascular cerebral i infart de miocardi) en les pacients exposades a THS. És a dir, el seguiment de la iatrogènia induïda per la THS (casos addicionals de càncer de mama, càncer d'endometri, infart de miocardi, malaltia vascular cerebral, tromboembòlia venosa…) hauria de ser motiu de futures investigacions aprofitant l'era *big data*.

En aquest sentit, en una revisió sistemàtica que avalua la relació entre la incidència del càncer de mama i el canvi en l'ús de la THS, se suggereix que la disminució de la incidència del càncer de mama es pot atribuir, en part, a la disminució de l'ús de la THS (Antoine *et alii*, 2014). No obstant això, els estudis disponibles tenen una sèrie de limitacions (diferents poblacions, prevalença d'ús de la TSH, programes de cribratge del càncer) que fa difícil i molt complex avaluar l'impacte exacte de la disminució de l'ús de la THS en la disminució de la incidència del càncer de mama (Antoine *et alii*, 2014).

Addicionalment, l'AEM, en el seu butlletí mensual sobre medicaments d'ús humà (AEM, 2015), informa de l'increment del risc de càncer d'ovari associat a medicaments indicats en la THS, que no són formes farmacèutiques d'ús vaginal. Aquesta informació es refereix a medicaments indicats en la THS i que contenen estrògens o una combinació d'estrògens-progestàgens, incloent-hi medicaments que contenen tibolona i també Duavive® (bazedoxifè + estrògens conjugats). Aquesta informació es basa en l'anàlisi europea dels resultats d'una metaanàlisi de 52 estudis epidemiològics publicada l'any 2015 (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2015). Concretament, els resultats d'aquesta metaanàlisi confirmen un increment lleuger de risc de càncer d'ovari en dones que utilitzen la THS amb estrògens sols o combinats amb progestàgens, el qual comença a ser aparent a partir dels cinc anys d'ús i va disminuint a poc a poc després de la suspensió del tractament. L'increment de risc en termes absoluts s'ha considerat d'un cas addicional per cada 2.000 dones de 50 a 54 anys que utilitzen la THS durant cinc anys, en comparació amb les dones que no utilitzen la THS.

Per tot això, seria convenient, en properes investigacions, centrar-nos més en la pacient, implementar una intervenció d'adequació de la teràpia identificant les pacients en les quals s'està utilitzant la THS i avaluar si s'han revisat periòdicament els beneficis i els riscos del tractament continuat.

És recomanable tenir en compte l'adequació de la indicació clínica de la THS i la seva idoneïtat (segons edat, gravetat dels símptomes, riscos cardiovasculars i de càncer de les pacients) i revisar les contraindicacions de la THS (antecedents de càncer de mama, malaltia cardiovascular, ictus o esdeveniment tromboembòlic venós anterior, malaltia hepàtica activa, sagnat vaginal inexplicable, càncer endometrial d'alt risc o atac isquèmic transitori).

Suggeriríem un enfocament, segons la guia 2015 de l'Endocrine Society Clinical Practice Guideline (Stuenkel *et alii*, 2015), en el qual es recomana calcular els riscos CV i de càncer abans d'iniciar la teràpia (UpToDate, 2020).

En aquest sentit, s'han proposat les auditories clíniques en l'ús de la THS, és a dir, fer una revisió anual a les pacients de la idoneïtat de la prescripció, valorant la situació i els riscos individuals de cada pacient, així com els beneficis (BPAC, 2019). Es remarca que el risc depèn del moment o l'edat d'inici de la teràpia, tipus de THS, dosi, durada de tractament, via d'administració i si s'utilitza un progestagen (BPAC, 2019*a*; BPAC, 2019*b*), i donen recomanacions d'ús que faciliten la revisió periòdica del tractament (BPAC, 2019).

En definitiva, el nostre estudi ens mostra la rellevància del seguiment de la prescripció de la THS en permetre observar, a partir de les dades de consum (seguiment 2001-2005), quina va ser la resposta a les noves evidències de seguretat associades a la THS, és a dir, en quin grau es van adoptar a la pràctica clínica en el nostre àmbit.

La resposta a la publicació de les alertes de seguretat va ser una disminució evident de la prescripció de la THS, encara que:

- La reducció en el consum en DHD va ser variable segons l'alerta del 2002 i del 2004.
- La resposta real observada va ser menor a l'esperada segons l'anàlisi duta a terme (ARIMA).
- S'haurien d'establir mecanismes i estratègies que assegurin que:
  - Les noves evidències de seguretat s'apliquin al més ràpidament possible a la pràctica clínica.
  - Les investigacions futures se centrin en el pacient.

7.2 Estudi 2. Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat

La publicació d'alertes de seguretat sobre l'aliskirèn (AEM, 2011*a*; AEM, 2012*b*), conjuntament amb la intervenció proactiva portada a terme al SAP Alt Penedès - Garraf, va aconseguir:

1. Reduir la prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA de forma significativa, i per tant podem afirmar que s'haurà influït positivament a evitar riscos als pacients exposats i també als possibles pacients potencials. Es van assolir els resultats previstos de reducció dels pacients en risc superiors al llindar predefinit del 80 %.
2. En relació amb l'estudi comparatiu de les intervencions portades a terme entre el SAP-I i el SAP-C, s'observa que:
   - L'exposició de pacients a aliskirèn + IECA i/o BRA es va reduir després de l'alerta de seguretat en ambdós SAP, tot i que la mitjana de finalització diària del tractament va ser significativament més gran al SAP-I respecte al SAP-C en pacients DM i no DM.
   - La intervenció va comportar més celeritat en la implementació de les recomanacions relacionades amb l'alerta de seguretat.

Estudi pre i post al SAP Alt Penedès-Garraf

En relació amb el seguiment segons els períodes transversals dels pacients amb prescripció d'aliskirèn (període gener-juny del 2012), efectuat al SAP Alt Penedès - Garraf, observem una reducció més gran de l'exposició al fàrmac en els grups de pacients de més risc, és a dir, en els que tenien prescrita la combinació d'aliskirèn + IECA i/o BRA (*vegeu la figura 23*):

- Grup 1, de pacients DM amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA amb una reducció global del 96,6 %, que passa de 89 a 3 pacients.
- Grup 3, de pacients no DM amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA amb una reducció global del 91,2 %, que passa de 89 a 8 pacients.

Cal tenir en compte que el nombre de pacients amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA és baix, i això influeix en el fet de no trobar diferències estadísticament significatives en la reducció dels pacients en risc.

Tot i no observar diferències estadísticament significatives, els resultats assoleixen l'objectiu fixat d'aconseguir una reducció del 80 % o més dels pacients amb prescripció de la combinació de risc, tant en pacients DM com en no DM: grup 1 i grup 3, que assoleixen reduccions del 96,6 % i 91,2 %, respectivament.

Cal remarcar que també s'observa una reducció en la prescripció d'aliskirèn no combinat amb IECA i/o BRA, tant en pacients DM com en no DM (grup 2, reducció del 81,3 % i grup 4, del 50,8 %). Aquest fet evidencia un resultat addicional

a la publicació d'un problema de seguretat, i se'n redueix també l'ús en pacients sense risc publicat.

Tot i això, cal tenir en compte que es tracta d'una novetat terapèutica de la qual es disposen de moltes alternatives, i per tant els prescriptors poden considerar de forma més ferma la resposta a noves evidències de riscos. Addicionalment, també cal recordar que en el moment de la comercialització no es disposava de dades sobre la morbiditat i la mortalitat CV associades a la hipertensió arterial (Informe CANM, 2008; Informe CANM, 2011).

Tot i que la reducció dels efectes adversos potencials no s'ha estudiat, la intervenció pot haver influït a evitar riscos als pacients: risc d'hipotensió, síncope, ictus, hiperpotassèmia i alteracions de la funció renal, incloent-hi insuficiència renal (quan l'aliskirèn s'utilitza en combinació amb IECA i/o BRA), especialment en pacients DM o amb alteració de la funció renal.

Quant als resultats observats, tot i no ser estadísticament significatius, sí que podem afirmar que són rellevants des del punt de vista clínic.

Estudi comparatiu SAP-C versus *SAP-I*

En relació amb l'estudi comparatiu de les intervencions portades a terme entre el SAP-I i el SAP-C, s'observa el següent:

L'exposició de pacients a aliskirèn + IECA i/o BRA es va reduir després de les alertes de seguretat en ambdós SAP, malgrat que la mitjana de finalització diària del tractament va ser significativament més gran al SAP-I respecte al SAP-C en pacients DM i no DM. La intervenció va comportar més celeritat en la implementació de les recomanacions relacionades amb l'alerta de seguretat (*vegeu les figures 24 i 25, i la taula* 7).

El fet de monitorar la prevalença de la prescripció aliskirèn + IECA i/o BRA, el ritme de les prescripcions finalitzades i les noves prescripcions aporta informació que considerem clau. Pensem que el seguiment de la nova prescripció és una mesura de resultat rellevant en el cas de les novetats terapèutiques subjectes a la publicació de riscos nous (*vegeu les taules* 5 *i* 6). Aquest seguiment, independentment del risc comunicat, també és rellevant perquè ens permet conèixer el grau de penetració i l'impacte en la prescripció dels nous fàrmacs.

L'evidència que ofereixen aquests estudis hauria de fomentar el disseny d'intervencions que facilitin la identificació activa de pacients en risc, amb risc més alt de patir esdeveniments adversos segons les noves evidències publicades.

En aquest sentit, les tecnologies de la informació, que permeten actualment accedir a les dades disponibles en registres mèdics electrònics, representen un aspecte clau en el disseny d'intervencions específiques, les quals poden tenir un impacte rellevant en la seguretat dels pacients.

Hem de tenir present que no hi ha estudis publicats disponibles que examinin l'impacte de les alertes sobre l'aliskirèn que permetin la comparació amb els nostres resultats.

Tanmateix, hi ha literatura disponible sobre l'impacte de les alertes de seguretat de diferents fàrmacs o grups farmacològics. També cal assenyalar que diverses revisions han manifestat la dificultat d'establir comparacions entre estudis que avaluen l'impacte de les alertes de seguretat per la diferent metodologia, seguiment, anàlisis estadístiques, diferents medicaments i/o entorns diferents (Piening *et alii*, 2012; Gridchyna *et alii*, 2014).

En el nostre àmbit, una intervenció educativa sobre la prescripció de coxibs, novetat terapèutica en aquell moment (Rosich *et alii*, 2005; Rosich, Soler, 2005), que va incloure les alertes emeses per l'AEM —com una evidència científica addicional sobre els riscos d'aquests fàrmacs—, va mostrar una reducció de la prescripció de coxibs d'un 35,4 % (mesurat en DHD) al global del SAP Alt Penedès - Garraf. No obstant això, la coincidència de l'emissió de l'alerta amb la intervenció educativa, a més d'alguns elements del disseny (Lagarde, 2012), va limitar l'atribució causal dels resultats a una o altra. Per tant, els resultats es van atribuir a una interacció entre els dos tipus d'intervenció: la publicació de la nota de seguretat i la intervenció educativa (Rosich *et alii*, 2005).

Pel que fa als resultats del nostre estudi, ens preguntem si les diferències observades entre el grup d'intervenció respecte al grup de control, en referència a la rapidesa amb què es van adoptar les recomanacions, són clínicament rellevants. En altres paraules, si la intervenció que es va dur a terme justifica els recursos utilitzats en la seva implementació, així com la potencial iatrogènia evitada (encara que aquesta última és difícil de quantificar i no s'ha avaluat). En qualsevol cas, estem parlant de riscos de seguretat dels pacients.

Malgrat que el nombre de pacients exposats o en risc, en el cas de l'aliskirèn, no és gaire elevat, pensem que els resultats justifiquen els recursos invertits, i suposen que és millor retirar o substituir, al més aviat possible, un fàrmac que pot generar iatrogènia o una reacció adversa.

Encara que pocs estudis analitzen la comunicació del risc, l'estudi de Dusetzina *et alii* (2012) suggereix que les comunicacions de seguretat dirigides a subpoblacions en risc, avisos repetits o seqüencials, advertències de seguretat específiques, avisos de seguiment clínic i de proves de laboratori s'han associat a millors resultats. La nostra intervenció està en línia amb aquestes recomanacions, atès que s'ha observat que l'estudi va generar una resposta més ràpida de les recomanacions relacionades amb les alertes de seguretat.

Creiem que donar un nou enfocament complementari a la comunicació del risc de medicaments implica centrar l'acció al voltant del pacient, identificar els pacients amb risc i facilitar la presa de decisions als prescriptors. Això requereix la implementació d'accions proactives que generin un canvi en els hàbits de prescripció avalades per les evidències científiques més recents disponibles.

L'estudi aporta informació sobre la factibilitat, aplicabilitat i efectivitat d'aquest tipus d'intervencions farmacèutiques amb relació a:

- La comunicació proactiva del risc, seguiment postintervenció, amb identificació de pacients en risc.
- Com una comunicació diferent de riscos als professionals podria incidir en una resposta més ràpida en la prevenció de riscos en la pràctica clínica.

Es tracta de proposar als professionals la retirada d'un medicament que potencialment pot generar reaccions adverses. És a dir, implementar accions que ajudin a fer un canvi en la prescripció avalat per les últimes evidències científiques.

En aquest sentit, disposàvem d'una carta genèrica per a la comunicació de riscos emesa per l'AEM (*vegeu l'annex* 5), en què vam incorporar l'aliskirèn. Aquesta carta també defensaria i facilitaria la comunicació de riscos al pacient per part dels professionals.

Limitacions

Les limitacions principals dels estudis serien:

- No disposar de grup control en l'estudi pre- i postalerta al SAP Alt Penedès - Garraf.
- En el cas de l'estudi comparatiu entre dos SAP, que la intervenció no va ser assignada a l'atzar, i s'assumeix que el comportament dels prescriptors després de l'alerta hauria estat similar entre SAP-I i SAP-C, en absència de la nostra estratègia de comunicació de risc.
- Desconeixem si després de retirar l'aliskirèn, es va substituir per alguna alternativa i quina, o bé si es van modificar dosis dels altres tractaments antihipertensius. Tampoc quina influència va tenir en el control clínic de la tensió arterial.
- Addicionalment, no es va avaluar l'impacte clínic de la intervenció mesurat com a reacció adversa evitada, tot i que aquest punt és difícil d'estudiar en fàrmacs de comercialització recent, de novetats terapèutiques.
- Tampoc es va estudiar l'efecte de les característiques dels metges.

- No es va examinar l'efecte de les intervencions concomitants independents de l'alerta o associades a la mateixa alerta (indicadors i objectius de prescripció). En tot cas, van afectar tant el grup control com la intervenció.

Cal assenyalar que durant el període d'estudi es va incorporar centralitzadament en la història clínica informatitzada una eina de prescripció electrònica assistida que identificava pacients DM en tractament amb aliskirèn + IECA i/o BRA. Aquest fet va afectar per igual tots dos grups (intervenció i control), per la qual cosa no afecta els resultats de l'estudi.

Projecció de futur

Cal seguir investigant sobre quines intervencions o mètodes de comunicació del risc assoleixen respostes més efectives. Especialment cal centrar-se a:

- Millorar les estratègies de comunicació.
- Identificar factors relacionats amb respostes ràpides i sostingudes.

També seria convenient monitorar els efectes de les intervencions, dels resultats finals, concretament avaluar l'impacte clínic de la intervenció mesurat com a reaccions adverses evitades. En aquest sentit, cal dir que això no sempre és fàcil en les novetats terapèutiques de comercialització recent i baixa utilització.

Tot el que s'ha exposat és extrapolable a altres publicacions d'alertes de seguretat i, més concretament, a les novetats terapèutiques.

En aquest sentit, la prevenció és la millor mesura: cal ser prudent en l'ús de novetats terapèutiques i tenir en compte els algorismes de la revisió de la medicació i les avaluacions independents en el moment de plantejar iniciar un tractament amb incerteses sobre seguretat, entre d'altres.

En definitiva, la resposta a les alertes de seguretat sobre l'aliskirèn, en les intervencions proactives implementades centrades en el pacient, ha estat efectiva en reduir-ne l'ús i reconduir les prescripcions en els pacients exposats.
Per tant, podem afirmar que:

- S'ha influït positivament a evitar riscos als pacients exposats i també als possibles pacients potencials.
- Es van assolir els resultats previstos de reducció de l'exposició dels pacients en risc (≥ 80 %).
- Amb relació a l'estudi comparatiu, vam observar com una comunicació del risc diferent va comportar més celeritat en la implementació de les recomanacions relacionades amb l'alerta de seguretat.

Cal incidir a millorar les estratègies de comunicació i identificar factors relacionats amb respostes ràpides i sostingudes a la comunicació de riscos.

7.3 Estudi 3. Prescripció d'antiinflamatoris no esteroidals: avaluació d'un programa de millora contínua centrada en la seguretat del pacient

Després de les intervencions proactives anuals efectuades, observem una reducció d'un 33,2 % (3.598/10.839) en el nombre de pacients exposats a AINE, i es destaca una reducció dels percentatges de prescripció d'AINE més gran en els grups de més risc (grup 1 i grup 2): 43,1 % (459/1.065) i 44,3 % (1.739/3.929), respectivament.

Això va representar una reducció global del 33,51 % en el percentatge d'exposició poblacional que va ser estadísticament significativa (p < 0,0001) (*vegeu la taula 8 i la figura 26*). Es va assolir el resultat previst segons el llindar de reducció preestablert igual o superior al 30 %.

Els pacients amb tractaments crònics (≥ 90 dies) també es van reduir en un 37,74 % (3.756/9.952), diferències que van ser estadísticament significatives (p < 0,0001) (*vegeu la taula 9 i la figura 27*). Es va superar el llindar preestablert igual o superior al 30 %. Considerem que els resultats sobre la reducció dels tractaments crònics reafirmen que la intervenció ha assolit els objectius plantejats perquè ha facilitat la revisió dels tractaments acotant la prescripció segons la reavaluació de la necessitat i adequació dels tractaments.

No disposem d'estudis similars publicats sobre l'impacte d'aquest tipus d'intervencions per poder comparar-nos.

En relació amb l'impacte de les alertes de seguretat sobre la prescripció d'AINE-coxibs (AEM, 2001), una intervenció educativa sobre els coxibs duta a terme en el nostre àmbit (Rosich *et alii*, 2005), que va incloure l'alerta com una evidència científica més sobre els seus riscos, va evidenciar una reducció en la seva prescripció en DHD del 35,4 %. No obstant això, la coincidència de l'emissió de l'alerta amb la intervenció educativa, a més d'alguns elements del disseny (Peiró *et alii*, 2005), va limitar l'atribució causal dels resultats a una o altra, de manera que, previsiblement, es van deure a una interacció entre ambdós tipus d'intervenció. Un resultat similar es va obtenir en altres entorns dins de l'àmbit nacional (Galeote, 2005). Per tant, hi ha múltiples factors que poden incidir en l'impacte de les alertes, i això també s'evidencia en els resultats per EAP (*vegeu la taula 10 i la figura 28*).

Morales *et alii* (2020) estudien l'impacte de l'acció reguladora sobre el diclofenac emesa per l'EMA (2012) a partir d'una anàlisi de sèries temporals, amb relació a la iniciació, retirada o canvi per altres tractaments per al dolor (altres AINE, AINE tòpics, paracetamol, opioides o d'altres). L'acció reguladora es va associar amb reduccions significatives en la iniciació de nous tractaments amb diclofenac, tot i que van trobar variabilitat entre països. A Dinamarca no es va associar a caigudes significatives en la iniciació de diclofenac en comparació amb els Països Baixos, Anglaterra i Escòcia. L'alerta va tenir un efecte més gran sobre l'inici de tractaments que sobre la retirada, i en relació amb el canvi de tractament per al dolor les diferències van ser modestes. A Escòcia, es va associar amb un increment del canvi a opioides, fet que es podria considerar com un efecte no desitjat (Morales *et alii*, 2020).

Addicionalment, Morales *et alii* (2020) van publicar un altre estudi en el qual l'objectiu va ser mesurar l'impacte sobre la població en risc, és a dir, les persones amb malalties CV. Van generar cohorts de població amb antecedents de cada contraindicació o precaució i van analitzar l'impacte segons l'anàlisi de la regressió de sèries temporals interrompudes. Van evidenciar que, tot i les reduccions significatives i immediates en la iniciació de diclofenac, aquest es va continuar prescrivint en alguns pacients amb contraindicacions (Morales *et alii*, 2020). La magnitud de l'efecte, tot i tenir un impacte significatiu en la iniciació de diclofenac en els pacients en risc, va variar entre països i entre patologies. Per tot això, afirmen que les diferents taxes de prescripció i la variació en l'impacte suggereixen que hi pot haver encara un marge de millora (Morales *et alii*, 2020).

Aquestes dades coincideixen amb les publicades per Chen *et alii* (2018), en què afirmen que, malgrat les directrius de les agències reguladores i les tendències cap a la

reducció de la prescripció d'AINE potencialment nocius, es van continuar prescrivint en els pacients amb malalties cardiovasculars.

A Lituània, es va observar un efecte limitat de les alertes, on la prescripció de diclofenac es va mantenir sense canvis (Kasciuškevičiūtė *et alii*, 2018).

En relació amb l'impacte per EAP, vam observar variabilitat en els resultats, i es va evidenciar més reducció en els EAP amb un ús basal més gran dels AINE.

En les intervencions portades a terme en el nostre àmbit, destaca la reducció en el nombre de pacients i el percentatge d'exposició poblacional en tots els EAP. Les diferències van ser estadísticament significatives per als EAP 1 (−959 pacients, xifra que representa −3,48 % d'exposició poblacional) i EAP 2 (−811 pacients, que representen −4,05 % d'exposició poblacional). Tot i això, considerem que la reducció és rellevant en tots els EAP.

Observem una àmplia variabilitat entre els EAP en el percentatge d'exposició a AINE (concretament diferències de 5,1 punts: rang de 8,89 % a 3,39 %). Aquestes diferències són més petites després de tots els períodes postintervenció (diferències de 3,27 punts: rang 5,40 % a 2,13 %). Destaca que tots els EAP mostren millores i es redueix el nombre de pacients exposats (*vegeu la taula 10*).

Els EAP amb un alt percentatge d'exposició basal a AINE són els que van reduir-ne més l'exposició: les diferències observades depenen en part del grau d'exposició basal de cada EAP (*vegeu la taula 10 i la figura 28*).

Addicionalment, per als EAP 1, 2 i 8, s'assoleix el llindar de reducció preestablert igual o superior al 30 %, malgrat que pràcticament l'assoleixen els EAP 4 i 5.

Els resultats assolits des del punt de vista dels EAP els podríem qualificar de parcials. Pensem que hi ha encara marge de millora. En alguns EAP queda un ampli marge de millora, en la reducció del percentatge d'exposició a AINE, i caldria anar repetint aquest tipus d'intervenció anual.

Pel que fa a la variació en la prescripció per principi actiu (*vegeu la taula 11*), cal destacar les reduccions observades en els principis actius de més risc CV (diclofenac, aceclofenac i coxibs), sense observar increment en la prescripció d'ibuprofèn (l'AINE més prescrit, i de primera elecció): tot al contrari, els pacients exposats a ibuprofèn es van reduir en un 39,14 %, dada que representa una reducció del percentatge d'exposició poblacional d'un 39,33 %, diferències estadísticament significatives ($p < 0,0001$).

Cal posar en valor que l'ibuprofèn (l'AINE recomanat com de primera elecció juntament amb el naproxèn) va experimentar una reducció de pacients exposats del 39,14 %, diferència estadísticament significativa. També hem de destacar que el naproxèn, fàrmac de menor risc CV, va incrementar un 24,7 %. Aquests fets evidencien una millora en el compliment de les recomanacions de selecció i seguretat.

Els coxibs també experimenten una reducció significativa del 35,2,% per celecoxib i un 36,4 % per etoricoxib, tot i que habitualment han estat objecte d'intervenció de millora en la prescripció.

Aquestes reduccions es consideren rellevants des del punt de vista clinicoassistencial i de seguretat clínica.

Aquests resultats, tot i utilitzar com a variable el percentatge d'exposició de pacients, els podríem comparar amb les dades publicades per l'Observatori d'Utilització de Medicaments de l'AEM, en el seu estudi sobre utilització de medicaments antiinflamatoris no esteroidals a Espanya durant el període 2013-2016 (AEM, 2017*a*). En aquest cas, la unitat de mesura és en DHD, per la qual cosa la comparació té les seves limitacions. En l'estudi també s'hi descriu una davallada en l'ús d'AINE. Concretament, s'evidencia que el consum d'AINE va passar de 43,12 DHD l'any 2013 a 37,89 DHD l'any 2016, dada que va suposar una reducció del 12,13 %.

En el nostre àmbit les DHD d'AINE van passar de 34,86 el 2013 a 25,23 el 2016, que representa una reducció del 27,62 %.

Tot i això, en el nostre estudi, si es considera el període més ajustat a la nostra intervenció (període 2012-2015), es va observar:

- Al nostre àmbit, una reducció de les DHD del 33,96 % (les DHD van passar de 41,02 el 2012 a 27,09 el 2015).
- A escala estatal, una reducció de les DHD del 22,98 % (les DHD van passar de 49,0 el 2012 a 37,74 el 2015).

Aquests resultats suggereixen que en tot el territori estatal es disposa d'indicadors de seguiment, s'implementen intervencions de millora i es tenen en compte, en més o menys mesura, les alertes de seguretat emeses per les agències reguladores. Totes aquestes activitats tenen un efecte sinèrgic i additiu. Un cop més, és difícil disposar d'un grup control.

Tot i que és difícil i complex comparar-nos, pensem que els nostres resultats han assolit una davallada més pronunciada. A més, cal tenir en compte que el consum en DHD parteix de dades més baixes en el nostre entorn que a escala estatal.

En relació amb la intervenció proactiva portada a terme, pensem que disposar d'un PMR és un element clau per potenciar la seguretat del pacient, que dona qualitat a l'atenció sanitària i seguretat en l'ús del medicament. El benefici és inqüestionable des del punt de vista individual dels pacients i poblacional, és a dir, en salut pública. Tot i que els AINE han estat tradicionalment objectiu d'intervencions amb indicadors per limitar-ne l'ús i la millora de la selecció, el PMR ens ha permès planificar la gestió de riscos dels AINE de forma més específica centrada en el pacient.

Hem evidenciat que la intervenció sobre els AINE ha estat efectiva en reduir-ne el grau d'exposició, sobretot en els pacients de més risc, previsiblement evitant iatrogènia.

Es tracta de comunicar els riscos als professionals de la forma més efectiva possible i aconseguir un canvi en els hàbits de prescripció, que passa per facilitar la revisió dels tractaments periòdicament i comunicar als pacients els motius del canvi en el seu pla de medicació. Considerem aquest últim punt clau, ja que els AINE són un dels grups farmacològics de més consum com a automedicació.

En la intervenció sobre els AINE, es va elaborar una carta informativa dirigida al pacient sobre els riscos específics dels AINE, amb l'objectiu que el professional facilités i completés la comunicació de riscos al pacient (vegeu l'annex 6). També disposàvem d'una carta genèrica per a la comunicació de riscos emesos per l'AEM (vegeu l'annex 5), en la qual vam incorporar les alertes a nous AINE (diclofenac i aceclofenac). Aquesta carta també defensaria i facilitaria la comunicació de riscos al pacient per part dels professionals.

En aquest sentit, informar el pacient per implicar-lo en la presa de decisions sobre la seva medicació és un punt rellevant que marca la diferència en relació amb altres accions efectuades prèviament. Aquest fet hauria d'influir, sobretot en la reducció de l'automedicació, punt no investigat pel nostre grup.

Som conscients i estem d'acord amb Prieto *et alii* (2012) i Banerjee (2014) que les mesures de minimització de riscos que es posen en pràctica s'han d'avaluar.

En el nostre estudi, hem avaluat la intervenció amb indicadors de procés entesos com a indicadors intermedis, que podrien estar relacionats d'alguna manera amb resultats finals, ja que actuen sobre la reducció de pacients en risc i l'exposició poblacional. No obstant això, com a línia de futur continuista, ens plantegem la necessitat d'estudiar resultats finals com a efectes adversos evitats; diferències, al llarg del temps, en la presentació d'esdeveniments CV; anàlisi de nova morbiditat associada, o reducció d'ingressos i de contacte amb els serveis d'urgències. Un altre aspecte a estudiar seria l'impacte segons les diferents patologies CV, diferenciant els pacients amb inici d'AINE, retirada i canvi per altres analgèsics.

D'altra banda, com es comunica el risc és clau. La nostra intervenció està en línia amb aquestes recomanacions de Dusetzina *et alii* (2012), que categoritza els pacients segons el risc, amb repetició anual de la intervenció, avisos electrònics, seguiment dels resultats obtinguts i *feedback* als professionals; en definitiva, és una intervenció proactiva combinada.

Limitacions

Com molts estudis d'intervenció, l'estudi pre- i postintervenció té les limitacions pròpies d'aquest tipus d'estudis:

- Dificultat de poder atribuir l'efecte observat exclusivament a la intervenció (en no disposar de grup control).
- No es va estudiar l'efecte de la retirada o la substitució dels AINE en els patrons de prescripció d'altres analgèsics (AINE tòpics, paracetamol, dipirona, opiacis), ni el canvi en les dosis. Seria recomanable tenir en compte el possible desplaçament cap a prescripció de fàrmacs inapropiats.
- No es va tenir en compte la dispensació sense recepta d'AINE des de l'oficina de farmàcia.
- No es va estudiar l'efecte de les característiques dels metges o d'altres factors que poden influir en l'adopció o no de les recomanacions de seguretat (la identificació de barreres i facilitadors pot ser útil per adaptar noves intervencions).
- No es va estudiar l'efecte d'intervencions concomitants independents de l'alerta o associades a la mateixa alerta (indicadors i objectius de prescripció farmacològica).
- No es van estudiar possibles efectes indesitjats en relació amb les alertes emeses i la intervenció portada a terme.
- No es va avaluar l'impacte clínic de la intervenció, mesurat com a reaccions adverses evitades, i altres resultats finals.

Seria apropiat estudiar tots aquests aspectes en investigacions futures.

Cal assenyalar que durant el període d'intervenció es va incorporar centralitzadament en la història clínica informatitzada una eina de prescripció electrònica assistida que identificava pacients amb risc CV (els pacients en risc pertanyents al grup 1 del nostre estudi) i prescripció de celecoxib, etoricoxib, diclofenac i aceclofenac. La nostra intervenció va més enllà dels diagnòstics CV i abraça tots els pacients, la població en general (intervenció poblacional), amb atenció especial als pacients diagnosticats d'insuficiència renal i hipertensió.

Projecció de futur

En un futur, serien objecte d'investigació diferents aspectes, concretament:

- Plantejar, com a línia continuista, la necessitat d'avaluar l'impacte clínic de la intervenció, mesurat com a reaccions adverses evitades, i altres resultats finals com ara efectes adversos evitats, diferència de presentació d'esdeveniments CV, anàlisi de morbiditat associada, reducció d'ingressos, entre d'altres. Estimar riscos evitats a partir d'estudis *big data*.
- Investigar possibles efectes indesitjats en relació amb les alertes emeses i la intervenció portada a terme:
  - Avaluar l'impacte de l'automedicació del pacient.
  - Avaluar el possible desplaçament cap a la prescripció de fàrmacs inapropiats.
- Estudiar l'efecte de les característiques dels metges o d'altres factors que poden influir en l'adopció o no de les recomanacions de seguretat.
- Estudiar el possible efecte d'intervencions concomitants independents de l'alerta o associades a la mateixa alerta (indicadors i objectius de prescripció farmacològica).

El nostre estudi aporta informació sobre la factibilitat i aplicabilitat d'aquest tipus d'intervencions farmacèutiques en FV proactiva, com ara posar en pràctica accions de minimització de riscos específics (planificats a mida) per a cada problema de seguretat prioritzat. És a dir, un pla de millora contínua que posa en valor la comunicació de riscos als professionals i als pacients, així com els processos de revisió i adequació del tractament en revalorar-lo periòdicament segons la situació clínica del pacient, i per tant incideix en la prevenció de riscos en la pràctica clínica.

Podem afirmar que disposar d'un PMR, en el nostre àmbit, ha estat un element facilitador per al desenvolupament d'una FV més proactiva en benefici dels pacients.

Donar un nou enfocament a la FV implica centrar l'acció entorn del pacient, identificant pacients en risc, facilitant la presa de decisions als professionals i disposant d'un espai dins de la pràctica clínica per a la revisió i per informar el pacient dels riscos.

En definitiva, la resposta a les alertes de seguretat sobre AINE, conjuntament amb les intervencions proactives anuals implementades centrades en el pacient, han estat efectives perquè han reduït el percentatge d'exposició i han reconduït les prescripcions cròniques en els pacients exposats.
Per tant, podem afirmar que:

- S'ha influït positivament a evitar riscos als pacients exposats i també als possibles pacients potencials.
- Es van assolir els resultats previstos de reducció del percentatge d'exposició i dels tractaments crònics (llindar ≥ 30 %).
- L'aplicació de les mesures establertes i específiques per als AINE probablement ha contribuït a reduir el grau d'exposició a AINE, i per tant a evitar iatrogènia.

8. Discussió global

La prescripció de medicaments en el nostre àmbit d'estudi, segons les alertes seleccionades i avaluades, va respondre a la comunicació de riscos.

En relació amb la hipòtesi de treball del nostre estudi referent a les alertes de seguretat objecte d'intervenció (THS, aliskirèn, AINE), pensem que les intervencions han influït positivament a reconduir la prescripció de medicaments i/o l'exposició poblacional al nostre àmbit d'influència.

Ens referim a la **difusió passiva** (compartir informació) de les alertes sobre la THS, per a les quals es van difondre les notes de seguretat que va emetre l'AEM (AEM, 2002; AEM, 2004c) i les **intervencions farmacèutiques proactives** dirigides a fer més efectiva la difusió, comunicació i adopció de les recomanacions de seguretat de medicaments sobre l'aliskirèn (AEM, 2011*a*; AEM, 2012*b*) i els AINE (AEM, 2012*a*; AEM, 2013; AEM, 2014*a*; AEM, 2015*b*).

En totes les alertes estudiades s'ha millorat la prescripció de medicaments. Podem afirmar que els canvis hauran repercutit en una farmacoteràpia més segura en la pràctica clínica diària, en benefici del pacient i de la població. Tot i això, els resultats assolits són variables, atès que depenen de molts factors propis de cada alerta, de la complexitat de la pròpia prescripció i de la farmacovigilància.

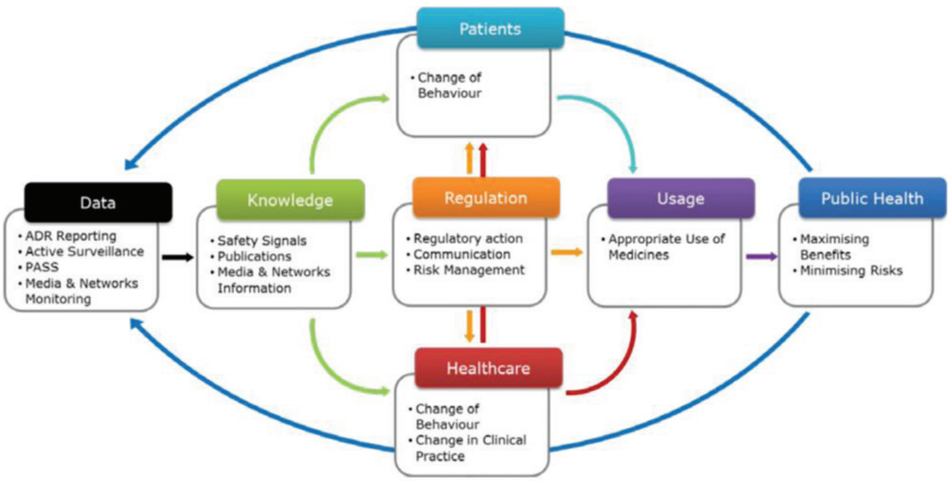
En aquest sentit, no podem atribuir els canvis en la prescripció exclusivament a les intervencions dutes a terme, sinó a un efecte additivosinèrgic de múltiples factors que poden influir en la implementació i incorporació de les evidències sobre seguretat a la pràctica clínica diària.

També es posa de manifest la dificultat de comparar estudis que avaluen l'impacte de les alertes de seguretat, perquè les metodologies, els tipus de seguiments, les anàlisis estadístiques, els fàrmacs i els grups de medicaments i els entorns són diferents. Aquest fet l'han confirmat diferents autors (Piening *et alii*, 2012; Nkeng *et alii*, 2012; Gridchyna *et alii*, 2014; ENCePP, 2018).

Tal com queda reflectit a la figura 29, les dades sobre les RAM, les noves RAM, el coneixement de nous senyals i evidències científiques, l'administració reguladora (FDA, AEM, EMA...), l'ús apropiat dels medicaments, la salut pública, els professionals i els pacients conformen les vies que amb diferents activitats poden interaccionar i influir en els resultats de l'FV.

En aquest sentit, és un repte diferenciar entre els efectes de les activitats de l'FV de forma individual d'altres esdeveniments simultanis, com ara els mitjans de comunicació, publicacions científiques, canvis en la pràctica clínica o tendències de resultat en salut (ENCePP, 2018).

Figura 29. Model de vies i efectes de les activitats de la farmacovigilància (ENCePP, 2018)



L'evidència que ofereix aquest estudi hauria de fomentar el disseny d'intervencions proactives que facilitin, sempre que sigui possible, la identificació activa de pacients, poblacions o subpoblacions amb risc més alt de patir esdeveniments adversos.

En aquest sentit, la pràctica clínica s'ha de basar en les dades d'evidència científica més actuals possibles, tenint en compte tant els beneficis com els riscos dels medicaments, i aplicar-les al més aviat possible en benefici dels pacients. Cal tenir en compte que una medicació apropiada en un pacient es pot tornar inadequada després de la publicació de nous riscos entre altres factors. L'objectiu és que el metge de família en revisi la prescripció al més aviat possible.

Tal com hem comentat, ens movem dins de l'àmbit de la prevenció quaternària, que engloba un conjunt d'activitats que intenten evitar, reduir i pal·liar el dany provocat per la intervenció mèdica. La *prevenció quaternària* es pot definir com l'acció per

identificar un pacient o una població en risc de sobremedicalització o de medicació inadequada. Es tracta, doncs, d'una reacció a la medicalització i als excessos de l'assistència sanitària que pretén minimitzar els riscos de les intervencions sanitàries (Gérvas *et alii*, 2012).

Alguns principis de la prevenció quaternària són iniciatives com «menys és més», principis de prescripció prudent (Schiff *et alii*, 2011) o la desprescripció (Le Couteur *et alii*, 2011).

Alguns exemples de pràctiques innecessàries o bé no justificades serien:

- Ús de la THS per prevenir infarts de miocardi.
- Presa de la THS durant la menopausa en dones sanes asimptomàtiques.
- Excés de medicació que pot produir efectes adversos, interaccions… en pacients en risc: ús d'AINE en pacients amb patologia CV, ús de la combinació aliskirèn + IECA i/o BRA en diabètics…
- Ús de medicaments de comercialització recent en què el balanç benefici-risc no és del tot conegut: aliskirèn.

Podem afirmar que el nostre estudi està en línia amb aquestes iniciatives, i aconsegueix millores en la prescripció de la THS, aliskirèn i AINE.

No obstant això, podem afegir que també cal superar diferents barreres per l'acció, així com la inèrcia clínica a no intervenir.

Cal tenir en compte diverses barreres del sistema sanitari que fan que la revisió i la retirada dels tractaments siguin un repte: la fragmentació del sistema, la falta de temps, la prescripció que fan altres professionals de diferents àmbits assistencials, la comunicació entre professionals i amb el pacient (Phillips *et alii*, 2001; Giugliano, Expòsito, 2001; Anderson *et alii*, 2014; Anderson *et alii*, 2020).

En cas que es retiri un medicament del mercat per problemes de seguretat, podem afirmar que es tracta d'un procés de retirada reactiva (o desprescripció reactiva). Aquesta retirada reactiva no és suficient per optimitzar la seguretat del pacient. Es recomanable anar més enllà, ja que, a banda de reaccionar, és pertinent passar a la prevenció. Es tractaria de valorar i practicar una retirada més proactiva, especialment si s'ha produït la comunicació de noves evidències de seguretat (Anderson *et alii*, 2020).

Tot això comporta incorporar en la pràctica clínica una revisió de la medicació més exhaustiva i reconsiderar activament i críticament els riscos i beneficis dels medicaments crònics (Amado Guirado *et alii*, 2012; PPAC, 2015), i els principis de la prescripció prudent (Schiff *et alii*, 2011). Es tracta de superar la inèrcia per millorar l'ús dels medicaments i una desprescripció proactiva (Steinman, Landefeld, 2018).

Un altre aspecte a tenir en compte és la inèrcia a no intervenir (estaríem parlant d'inèrcia inversa, és a dir, no es revisa o valora un canvi o retirada d'un tractament). Aquesta inèrcia de prescripció constitueix una barrera més per a la revisió i retirada o canvi proactiu. Estem d'acord amb Anderson *et alii* (2020) que, quan predomina la inèrcia, fins que es produeix un esdeveniment advers o RAM, es perd l'oportunitat per a la prevenció.

Des d'una perspectiva purament racional, tan mala praxi hauria de ser no intervenir a temps com prolongar innecessàriament un tractament. En aquest sentit, la inèrcia inversa està molt poc investigada. Estaríem parlant d'errors de no intervenció. En aquest sentit, podríem considerar la inèrcia clínica inversa com la causa de la persistència d'una teràpia inapropiada en pacients en risc o vulnerables i fins i tot quan els riscos potencials superen els possibles beneficis (Giugliano *et alii*, 2019). Això explicaria que en medicaments com els AINE, se segueixin prescrivint en alguns pacients tot i estar contraindicats en els pacients amb patologia CV. Aquest fet també s'ha posat en evidència en altres països (Chen *et alii*, 2018; Morales *et alii*, 2020).

Per això, cal contrarestar aquesta possible inèrcia, la inacció amb programes estructurats que facilitin que els professionals adoptin les noves evidències de seguretat. És a dir, cal una transferència més proactiva del coneixement sobre seguretat, tot i que també requerirà temps i millora de la comunicació entre professionals de diferents nivells assistencials, entre d'altres (Andreozzi *et alii*, 2020). Les intervencions portades a terme han estat en línia amb aquestes recomanacions.

Podem fer una sèrie de consideracions:

- En el cas de la THS, teràpia promocionada com a preventiva, l'ús, tot i disminuir, va ser menor que l'esperat segons el model d'intervenció ARIMA aplicat. En aquest sentit, vam observar un cert retard i menor impacte en la resposta a la primera alerta (AEM, 2002) respecte a la segona (AEM, 2004c). Cal dir que es van difondre les alertes publicades, sense cap intervenció farmacèutica proactiva addicional. Tot i la magnitud de la davallada, es considera que la resposta va ser parcial.
- En el cas de l'aliskirèn, novetat terapèutica de comercialització recent en aquell moment i de la qual disposàvem de moltes alternatives terapèutiques, la reducció en l'ús va ser rellevant. Es va evidenciar una alta reducció en l'exposició poblacional en tots els grups de pacients estudiats i, en especial, en els pacients de més risc.

  Es va assolir una reducció molt alta i superior al llindar del 80 % preestablert, motiu pel qual els resultats es consideren clínicament rellevants. Es van assolir a curt termini reduccions del 96,6 % als sis mesos. S'ha de

destacar que, a llarg termini, els resultats s'han mantingut en part a causa de les alertes incorporades a les eines de prescripció electrònica assistida (PREFASEG i SELF-AUDIT).

Quan es van comparar les intervencions portades a terme en dos SAP vam observar una reducció en ambdues àrees. Tot i això, es va evidenciar més celeritat en l'adopció de les evidències de seguretat segons la intervenció aplicada en el SAP-I respecte al SAP-C. Malgrat això, caldria continuar investigant aquelles intervencions de comunicació del risc que donen més bons resultats o respostes més ràpides.

- En el cas dels **AINE,** medicaments altament prescrits i consumits per la població, l'impacte de la intervenció anual en la reducció de la seva prescripció i el percentatge d'exposició són molt positius i evidents. Se'n va reduir la prescripció en un terç. L'impacte sobre el percentatge d'exposició global estadísticament va ser significatiu i de rellevància clínica, en reduir-se l'exposició en tota la població (−33,51 %). En relació amb els pacients de més risc, les reduccions van ser rellevants: grup 1, −43,86 %, i grup 2, −44,50 %. Destaca una reducció estadísticament significativa en la prescripció dels tractaments cronificats (−37,94 %), i de rellevància clínica en disminuir la durada dels tractaments. També es va assolir una reducció superior al llindar del 30 % preestablert.

  Els resultats per EAP van ser variables, si es considera que la resposta en alguns EAP va ser parcial.

  Tot i la iatrogènia potencial evitada, cal tenir en compte que no coneixem quin ús dels AINE va fer la població com a automedicació. Aquesta possible automedicació es podria considerar un efecte no desitjat de la intervenció. En investigacions futures, caldria valorar l'automedicació del pacient.

  Tot i això, en medicaments de dispensació lliure des de les oficines de farmàcia, el fet de donar informació als pacients sobre els riscos esdevé un punt rellevant, ja que l'objectiu va ser fomentar l'educació farmacològica, fet que podia contrarestar, en part, l'automedicació.

Malgrat que no és objecte d'estudi d'aquesta tesi, es va observar variabilitat entre els EAP i professionals, i també segons les especialitats mèdiques (metge de família enfront d'especialitats hospitalàries) en relació amb la resposta de les alertes. En estudis futurs, caldria investigar aquestes diferències i valorar els factors contribuents en la resposta a les alertes.

D'altra banda, el monitoratge de la prescripció, tant a partir de dades de prescripció (DHD) com de dades d'exposició de pacients als medicaments a partir de regis-

tres clínics, ens és útil per corroborar que les evidències científiques, lligades a la difusió i/o comunicació proactiva de nous riscos, es van implementant en el nostre medi de la forma més adequada i idònia possibles. En definitiva, ens poden ajudar a identificar aspectes de la utilització de medicaments susceptibles de millora i, per tant, a planificar estratègies d'intervenció que ajudin a reconduir hàbits de prescripció millorables.

Podem afirmar que una comunicació eficaç dels riscos és el centre d'una bona gestió dels riscos. Actualment, els esforços s'han de dirigir a comunicar el risc de la manera més eficaç possible.

En aquest sentit, hem de tenir present que els objectius poden centrar-se a compartir informació (difusió), canviar creences (percepció del risc) i/o canviar comportaments/ hàbits de prescripció (informar i/o educar).

Es tracta d'incorporar les evidències a la pràctica clínica. Els FAP hi tenen un paper rellevant, integrats en els equips multidisciplinaris de professionals, assessorant-los i liderant les intervencions de millora.

La informació per si sola no genera coneixement. Per això, cal planificar-ne la difusió, una estratègia de difusió, perquè sigui efectiva per modificar creences i hàbits de prescripció, seguint les noves evidències. Cal explorar i tenir en compte la percepció del risc concret que tenen els professionals de cada alerta, i pensar que també hi influirà el benefici percebut del fàrmac.

Hem de tenir present que l'objectiu depèn de cada situació específica i ha d'estar vinculat al resultat que esperem de la comunicació del risc. A més, en la comunicació del risc, no hi ha cap mesura que s'adapti a tots els riscos, sinó que s'han de valorar individualment planificant intervencions a mida.

En aquest sentit, la difusió requereix incorporar intervencions proactives: sessions formatives i educatives, identificació de pacients en risc, material escrit, fer un seguiment periòdic dels resultats assolits donant *feedback* als professionals, etc.

L'objectiu és minimitzar l'exposició a subpoblacions de pacients en risc i/o a la població en general segons el tipus d'alerta de seguretat emesa.

En aquest sentit, cal afegir-hi que les intervencions haurien de tenir en compte tant els efectes beneficiosos previstos com els possibles efectes no desitjats de les accions portades a terme. És aconsellable definir de forma prospectiva els efectes previstos per poder fer l'avaluació de la seva efectivitat. Addicionalment, cal preveure els possibles efectes no desitjats (ENCePP, 2018; Georgi *et alii*, 2020).

Dins del nostre àmbit d'influència, pensem que disposar d'un PMR (vegeu la figura 11) és un element clau per potenciar la seguretat del pacient, perquè dona qualitat a l'atenció sanitària i seguretat en l'ús del medicament. Així doncs, cal planificar una estratègia d'acció proactiva i al més a mida possible, adaptada a cada problema de seguretat.

El PMR ens ha permès planificar la gestió de riscos de l'aliskirèn i dels AINE de forma específica per a cada alerta publicada. El benefici és inqüestionable des del punt de vista individual dels pacients en risc i poblacional, ja que repercuteix en la salut pública.

L'ús de la base de dades de registres clínics, de dades automatitzades de salut, permet avaluar l'ús de medicaments tal com s'utilitzen en població real i com es prescriuen en l'atenció mèdica habitual. Són dades que permeten analitzar i avaluar l'impacte de les noves condicions i recomanacions d'ús publicades, així com identificar poblacions i subpoblacions de pacients en risc. Aquest fet ens permet centrar-nos en el pacient que utilitza el fàrmac. D'aquesta forma, es facilita que el metge revisi l'adequació de la medicació. L'ús de la base de dades de facturació de receptes la veuríem com una informació complementària.

Projecció de futur

Com a línia de futur continuista, plantegem la necessitat d'estudiar els resultats finals, com ara efectes adversos evitats, diferència de presentació d'esdeveniments cardiovasculars, anàlisi de morbiditat associada o reducció d'ingressos, entre d'altres.

Cal tenir en compte els estudis a partir de grans bases de dades (*big data*). Algunes bases de dades com el SIDIAP i la BIFAP són una oportunitat per dur a terme estudis farmacoepidemiològics, especialment els relacionats amb els patrons d'ús o seguiment de cohorts de pacients en relació amb la seguretat dels medicaments.

Caldria avançar en la millora d'estratègies de la comunicació del risc als professionals i als pacients, i valorar la integració del FAP dins de l'equip multidisciplinari.

És necessari disposar d'una metodologia, d'un procediment normalitzat de treball, per investigar l'efectivitat de les advertències de seguretat en medicaments. Aquest fet facilitaria la comparació de la seva efectivitat.

Una bona iniciativa és la llista de verificació RIMES (Smith *et alii*, 2018), que mesura de forma fiable les dimensions clau de la qualitat (aspectes del disseny, la implementació i l'avaluació de la intervenció específics) dels estudis d'avaluació de mesures de minimització de riscos i, per tant, pot ser un ajut molt valuós per millorar la qualitat de les intervencions.

Comunicació del risc

No hi ha dubte que la comunicació del risc és un punt rellevant de les intervencions en FV, en la millora de la prescripció i en l'ús dels medicaments en l'àmbit de l'atenció primària.

En relació amb la comunicació del risc, la revisió de Dusetzina *et alii* (2012) suggereix que la comunicació dirigida a subpoblacions en risc, avisos repetits o seqüencials, advertències específiques, avisos de seguiment clínic i de proves de laboratori s'ha associat amb millors resultats.

La informació sobre FV és complexa. En aquest sentit, Bahri (2010) ens fa una proposta sobre com comunicar millor la informació de l'ús eficaç i segur dels medicaments, tant a professionals sanitaris com a pacients i població general. L'article inclou diferents reflexions sobre com aprendre a comunicar millor i transferir millor els coneixements, així com avaluar l'eficàcia de la comunicació.

Hi ha pocs estudis que examinen els resultats de la comunicació del risc en FV després de la notificació d'alertes de seguretat.

En aquest sentit, seguint el model conceptual proposat per Dusetzina *et alii* (2012), nosaltres descrivim per a cada alerta estudiada el mètode implementat i representat en les properes figures.

Comunicació del risc de la THS (*vegeu la figura 30*)

L'AEM va publicar alertes de seguretat sobre la THS. Les notes informatives emeses es van difondre als directors dels EAP i professionals. La publicació d'aquestes notes i la seva difusió per part de l'AEM és el mètode de comunicació que desencadena la difusió posterior des de la Unitat de Farmàcia.

El contingut emès va ser el de precaució general (alerta del 2002) i restricció de les indicacions (alerta del 2004) sobre la THS adreçada a la subpoblació de dones postmenopàusiques.

Cal reconèixer que hi ha altres factors externs que van influir en els resultats ja abans que l'AEM publiqués les notes: estudis publicats i ressò mediàtic de les societats científiques.

- **Mètode de comunicació:** difusió de les alertes per correu electrònic.
- **Contingut de la comunicació:** alertes de l'AEM del 2002 i del 2004.
- **Expectatives dels efectes de la comunicació**: van ser les de reducció en l'ús.

Els resultats observats van ser el de reducció de l'ús, tant per a l'alerta 1 (2002) com per a l'alerta 2 (2004). Segons l'anàlisi duta a terme (ARIMA), la reducció va ser menor que l'esperada.

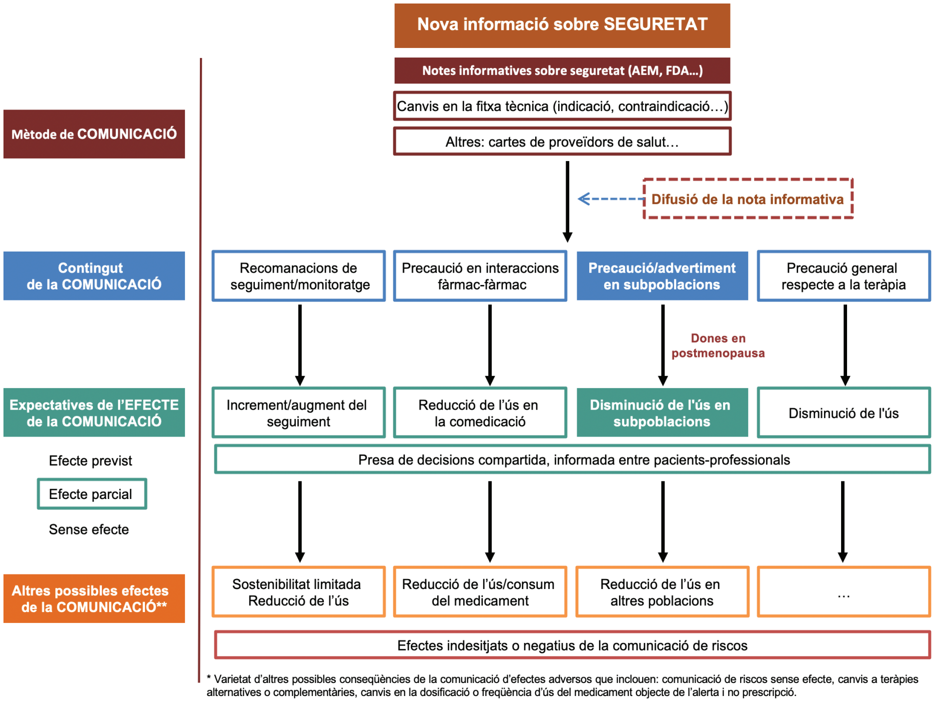
Tot i això, els resultats, els canvis observats en la prescripció, els podem qualificar com de parcials.

Altres efectes de la comunicació

No es van estudiar possibles efectes indesitjats, per exemple, reducció de la qualitat de vida.

No obstant això, les reduccions observades ens porten a detacar el valor de la possible iatrogènia evitada.

Figura 30. Aproximació conceptual de Dusetzina, aplicada a l'estudi sobre la THS (adaptada de Dusetzina *et alii*, 2012)



Comunicació del risc de l'aliskirèn (*vegeu la figura 31*)

L'AEM va publicar alertes de seguretat sobre aliskirèn + IECA i/o BRA. Les notes informatives emeses es van difondre als directors dels EAP i als professionals, i addicionalment es va portar a terme una intervenció combinada proactiva. La publicació d'aquestes notes desencadena la intervenció proactiva posterior des de Farmàcia.

El contingut emès va ser el de contraindicació en l'ús combinat d'aliskirèn + IECA i/o BRA adreçada a la subpoblació de pacients diabètics i/o amb insuficiència

renal. Se'n va observar una reducció en l'ús en les subpoblacions en risc i també en els no diabètics i d'altres poblacions. També es va constatar una reducció en la prescripció d'aliskirèn no combinat amb IECA i/o BRA.

La nostra intervenció està en línia amb les recomanacions de Dusetzina *et alii* (2012), ja que identifica i categoritza els pacients segons el risc, es fa un seguiment dels resultats obtinguts i es dona *feedback* als professionals. En definitiva, es tracta d'una intervenció proactiva combinada.

Mètode de comunicació: difusió de les alertes per correu electrònic i intervenció combinada proactiva.

Contingut de la comunicació: les alertes de l'AEM del 2011 i del 2012 més l'informe amb recomanacions de revisió, anàlisi de la situació i relació de pacients en risc a cada professional:

- Contraindicació de la combinació d'aliskirèn + IECA i/o BRA.
- Risc en subpoblació de diabètics i la insuficiència renal.
- No recomanada la combinació d'aliskirèn + IECA i/o BRA en cap pacient.
- Carta informativa genèrica de riscos de medicació amb les alertes de seguretat emeses per l'AEM: l'objectiu és informar el pacient dels motius de retirada i/o canvi.
- Addicionalment, s'informa i facilita la relació de pacients amb prescripció d'aliskirèn no combinat amb IECA i/o BRA.

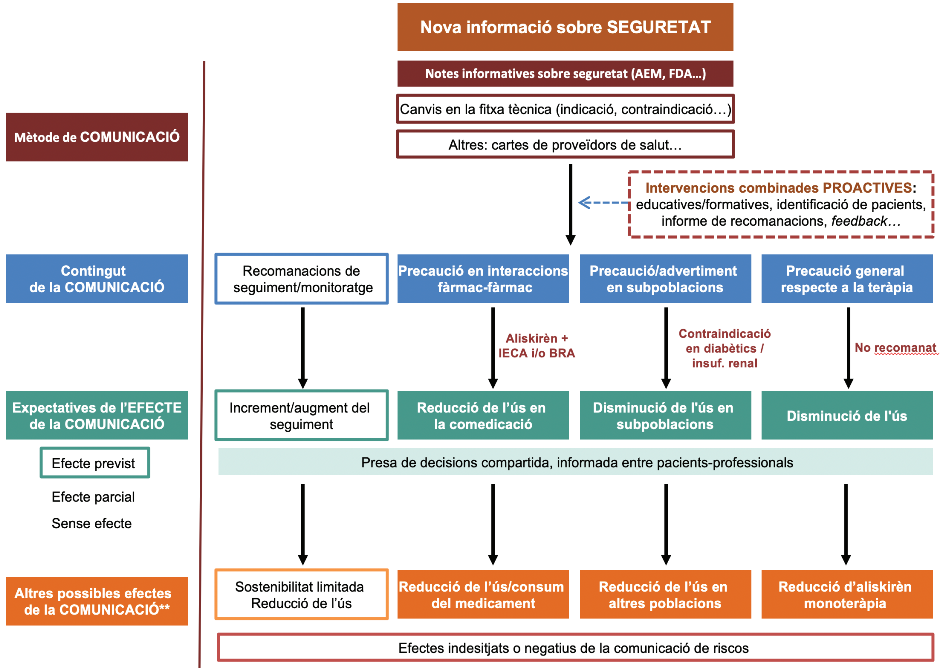
Expectatives dels efectes de la comunicació: van ser les de reducció en l'ús d'aliskirèn + IECA i/o BRA en la població en risc. Els resultats observats van ser els de reducció en les poblacions de més risc. Es va assolir el llindar predefinit de reducció igual o superior al 80 %.

Altres efectes de la comunicació

Es va reduir la prescripció en altres subpoblacions: en els pacients no DM amb la combinació de risc. També es va reduir l'ús d'aliskirèn no combinat amb IECA i/o BRA.

No es van estudiar possibles efectes indesitjats, ni quines alternatives es van prescriure. Les reduccions observades ens porten a posar en valor la possible iatrogènia evitada.

Figura 31. Aproximació conceptual de Dusetzina, aplicada a l'estudi sobre l'aliskirèn (adaptada de Dusetzina *et alii*, 2012)



* Varietat d'altres possibles conseqüències de la comunicació d'efectes adversos que inclouen: comunicació de riscos sense efectes, canvis a teràpies alternatives o complementàries, canvis en la dosificació o freqüència d'ús del medicament objecte de l'alerta i no prescripció.

Comunicació del risc dels AINE (*vegeu la figura* 32)

L'AEM va publicar alertes de seguretat sobre diferents AINE. Les notes informatives emeses es van difondre als directors dels EAP i als professionals, i addicionalment es va portar a terme una intervenció combinada proactiva i anual. La publicació de les diferents notes de seguretat, per part de l'AEM, és el mètode de comunicació que desencadena la intervenció proactiva posterior combinada des de Farmàcia.

El contingut emès va ser el de contraindicació/precaució i s'adreçava a subpoblacions de pacients en risc i a la població en general. Es va observar una reducció en l'ús dels AINE en les subpoblacions en risc i també en la població general.

La nostra intervenció està en línia amb les recomanacions de Dusetzina *et alii* (2012), ja que identifica i categoritza els pacients segons el risc, amb repetició anual de la intervenció, es fa seguiment dels resultats obtinguts i es dona *feedback* als professionals. En definitiva, es tracta d'una intervenció combinada.

Mètode de comunicació: difusió de les alertes per correu electrònic, intervenció anual combinada proactiva i reforç en sessió.

Contingut de la comunicació: les alertes de l'AEM més l'informe amb recomanacions de revisió, anàlisi de situació i relació de pacients amb prescripció d'AINE estratificats segons el risc a cada professional:

- Contraindicació d'AINE i risc CV. Rellevància de la revisió i no cronificació del tractament, si és possible (en tots els pacients). Precaució en tots els pacients.
- Recomanacions de revisió.
- Carta informativa dirigida al pacient objectiu: informar-lo dels motius de retirada i/o canvi de medicació.
- Addicionalment, s'informa i facilita la relació de pacients amb prescripció d'AINE.

Expectatives dels efectes de la comunicació: van ser les de reducció en l'exposició a AINE global i en subpoblacions de risc. Reduir els tractaments cronificats. Es va assolir el llindar predefinit de reducció del percentatge d'exposició global a AINE i dels tractaments crònics iguals o superiors al 30 %.

Els resultats observats van ser:

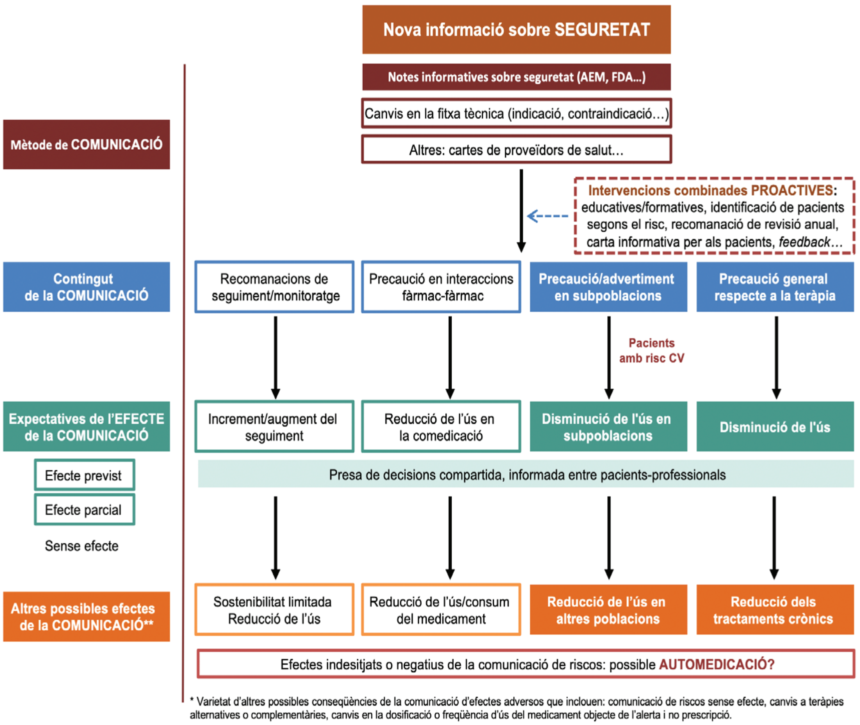
- Reducció global (−33,51 %) i en les poblacions de més risc.
- Reducció global dels tractaments cronificats (≥ 90 dies): −37,94 %.
- La reducció per EAP va ser variable; en alguns EAP els canvis van ser parcials, inferiors als esperats segons el llindar preestablert.
- Es van reduir els tractaments amb els AINE amb més risc CV: diclofenac, aceclofenac, coxibs. S'observa una reducció estadísticament significativa d'ibuprofèn.
- Increment dels AINE més segurs: naproxèn.

Altres efectes de la comunicació

- Es va reduir l'exposició en la població general.
  No es van estudiar possibles efectes indesitjats com podria ser l'automedicació per part dels pacients.

Les reduccions observades ens porten a posar en valor la possible iatrogènia evitada.

Figura 32. Aproximació conceptual de Dusetzina, aplicada a l'estudi sobre els AINE (adaptada de Dusetzina *et alii*, 2012)



Reflexions

La nostra intervenció, per a les alertes de l'aliskirèn i els AINE, està en línia amb les recomanacions de Dusetzina *et alii* (2012) sobre la comunicació de riscos dirigida a subpoblacions específiques en risc: crear avisos repetits, categoritzar els pacients segons el risc, repetició temporal de la intervenció, seguiment dels resultats obtinguts i *feedback* als professionals; en definitiva, es tracta d'una intervenció combinada.

En referència a la intervenció sobre els AINE, també hem de ressaltar que va més enllà de la identificació dels pacients amb risc CV, atès que s'adreça a tots els pacients, amb atenció especial als pacients amb diagnòstic d'insuficiència renal i hipertensió. Intervenció a tota la població.

Aquesta tesi aporta informació sobre la factibilitat i aplicabilitat d'aquest tipus d'intervencions en FV proactiva i preventiva, sobre com posar en pràctica una estratègia específica per a cada problema de seguretat prioritzat, sobre com establir un pla

de millora contínua, que posa en valor la comunicació de riscos als professionals i als pacients, així com sobre establir els processos de revisió i adequació del tractament, en valorar-lo periòdicament segons la situació clínica del pacient. En definitiva, incideix en la prevenció de riscos en la pràctica clínica.

En resum, disposar d'un PMR és un element facilitador per al desenvolupament d'una FV proactiva en benefici dels pacients.

Un programa d'ús segur dels medicaments inclouria una sèrie de punts clau:

1. **Detectar problemes potencials de seguretat i prioritzar-los** en l'entorn local (consensuat amb un equip multidisciplinari de professionals i la direcció). Posar en valor que els programes de prescripció electrònica assistida (SELF-AUDIT i PREFASEG) ajuden en aquesta detecció de riscos i en la pressa de decisions per part dels professionals.
   Cal recordar que les incidències de seguretat es poden generar en altres nivells assistencials i que caldrà tractar-les en el si d'unitats funcionals de seguretat del pacient territorials, així com desenvolupar programes o circuits específics.
2. **Establir una FV proactiva més preventiva**. S'ha de posar en valor el paper del FAP, en facilitar i dinamitzar aquestes intervencions.

   El FAP integrat en l'EAP facilita la implementació de les noves evidències sobre seguretat.

En definitiva, cal anar cap a una atenció sanitària més segura i lliure de danys evitables.

Passos/Punts clau:

- **Detectar** problemes potencials de seguretat i/o les RAM notificades per organismes reguladors (AEM, FDA...).
- **Prioritzar**, en l'entorn local, accions d'acord amb el seu impacte, la seva necessitat i la seva rellevància (consens amb un equip multidisciplinari de professionals i la direcció).
- **Planificar/dissenyar** accions proactives amb l'objectiu d'evitar riscos potencials als pacients i evitar la severitat.
  Cada problema de seguretat necessitarà una estratègia específica, a mida. És aconsellable identificar possibles barreres i facilitadors per abordar la intervenció concreta de cada alerta o risc.
  Definir els efectes esperats per poder planificar el seguiment i l'avaluació de la seva efectivitat.

- **Coordinar assistencialment** estratègies que impliquin l'atenció especialitzada.
- **Implementar** les accions definides per a cada risc i situació de millora. Es tracta de fer efectiva la translació de l'evidència sobre seguretat a la pràctica clínica.
- Posar en valor el **paper del FAP** / de les unitats de farmàcia d'atenció primària en facilitar la implementació de les intervencions:
  - **Comunicació dels riscos** [habitual (compartir informació) i/o proactiva]. Informar dels riscos als professionals de la forma més efectiva possible amb l'objectiu d'aconseguir un canvi en les creences sobre els riscos i en els hàbits de prescripció.
  - **Efectuar intervencions educatives** als professionals (sessions educatives grupals i/o individualitzades). Preparar material escrit amb recomanacions.
  - **Desenvolupar, actualitzar i promoure** l'ús pels professionals d'eines de prescripció electrònica assistida incorporades a l'e-CAP.
  - **Identificar** pacients en risc i en risc potencial.
  - **Revisar** els tractaments, suport a la revisió.
  - **Facilitar la comunicació** als pacients dels riscos i dels motius de canvi en el pla de medicació.
  - **Elaborar fulls d'informació al pacient** (d'ajut als professionals per informar el pacient).
  - Seguiment d'indicadors de:
    - Procés (reducció de pacients en risc, reducció de la prescripció).
    - Resultat final sempre que sigui possible (ingressos evitats, RAM evitades, riscos evitats, reducció de visites a urgències, AP).
  - Anàlisi dels resultats. Caldria definir prèviament els resultats esperats i possibles efectes indesitjats per avaluar-los posteriorment. També cal redefinir les estratègies si no s'assoleix l'objectiu fixat.
    - *Feedback* periòdic als professionals sobre els resultats assolits.

Les activitats de difusió d'informació sobre seguretat farmacològica estan orientades a promoure un ús més segur dels medicaments en l'àmbit de l'AP, així com la participació dels professionals sanitaris en el programa de FV mitjançant la notificació dels casos de sospita de RAM.

9. Conclusions

1. La prescripció de medicaments en el nostre àmbit d'estudi, segons les alertes seleccionades i avaluades, va respondre a la comunicació de riscos.
2. Les estratègies d'intervenció dutes a terme van millorar la prescripció de medicaments.
3. THS:
    - La reducció en el consum en DHD, a l'any de l'alerta, va ser del 29,6 % després de l'alerta del 2002 i del 56,9 % després de la del 2004. En el segon cas, la resposta també va ser més immediata.
    - Tot i disminuir la prescripció, la resposta real observada va ser menor a l'esperada segons l'anàlisi duta a terme (ARIMA), i les diferències més grans van ser per a l'alerta del 2002.

    Tot i la magnitud de la davallada, es considera que la resposta va ser parcial.
4. ALISKIRÈN:
    - Es van assolir els objectius previstos de reducció igual o superior al 80 % de la prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA tant en DM com en no DM.
    - En el SAP-I es va aconseguir més celeritat en la implementació que en el SAP-C.

    L'impacte mostra que les intervencions van ser efectives.
5. AINE:
    - Es van assolir els objectius previstos de reducció igual o superior al 30 % de l'exposició global a AINE tant en població global com en població de risc i en tractaments crònics.

- Els resultats per EAP van ser variables, i considerem que la resposta en alguns equips va ser parcial.
- Es va reduir el percentatge d'exposició en els principis actius de més risc CV.

L'impacte global mostra que les intervencions van ser efectives.

10. Referències

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM). *Notas informativas Medicamentos de uso humano*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/accionesinformativas/notasinformativasmedicamentos-de-uso-humano/?cat=266&tag=seguridad-8>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2001). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2001/09: Riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/NI_2001-09_celecoxib-rofecoxib.htm>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2002). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2002/07 sobre THS con estrógenos asociados a progestágenos. Información para el profesional sanitario*. (11/07/2002). Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/docs/THS-estrogenos-progestagenos_PS.pdf>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2004*a*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2004/10: Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®)* (30 setiembre 2004). Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-10_rofecoxib.htm>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2004*b*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2004/15: Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib (celebrex®)*. (20 diciembre 2004). Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-15_celecoxib-celebrex.htm>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2004*c*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2004/01: Restricción de las indicaciones terapéuticas de la terapia hormonal de sustitución en la menopausia. Información para el profesional sanitario*. (23/01/2004). Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2004/ni_2004-01_ths_restriccion/?lang=ca>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2005*a*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2005/05: Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso (18 febrer 2005)*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-05_antiinflamatorios_COX_2.htm>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2005*b*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2005/12: Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la cox-2: riesgo cardiovascular (actualización de la nota informativa 2005/05, de febrero de 2005)*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-12_antiinflamatorios_COX_2.htm>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2006*a*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2006/07: Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas (27/09/2006)*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-07_AINE.pdf>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2006*b*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2006/10: Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBS y AINE tradicionales (26/10/2006)*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-10_coxibs_AINE.pdf>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2008*a*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos para profesionales 2008/16: Terapia hormonal en la menopausia: actualización de la información. (3/10/2008)*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/NI_2008-16_terapia_hormonal.pdf>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2008*b*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos para pacientes 2008/05: Terapia hormonal en la menopausia: actualización de la información*. (3/10/2008) Dispo-

nible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2008/docs/NIP_2008-05.pdf>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2011*a*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2011/28: Aliskireno reevaluación del balance beneficio-riesgo (23 diciembre 2011)*. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_28-2011.htm>.

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2011*b*). *Nota informativa de seguridad 2011/04. Bisfosfonatos y riesgo de fracturas atípicas de fémur (15 abril 2011)*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_04-2011.pdf?x27726>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2012*a*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2012/15: Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados (22/10/2012)*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_15-2012.pdf>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2012*b*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2012/03: aliskireno: conclusiones de la revaluación del balance beneficio-riesgo (17 febrero 2012)*. Disponible a: <www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_03-2012.pdf>.

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2013). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2013/16: Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso (17/06/2013)*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.pdf?x27726>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2014*a*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2014/15: Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso (29/09/2014)*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_15-aceclofenaco.pdf?x27726>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2014*b*). *Nota informativa MUH (FV), 2014/16: Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_16-valproato.htm>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2014*c*). *Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Observatorio de uso de medicamentos*. Fecha de publicación: 27/01/2014. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/eu/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2015*a*). *Boletín mensual de la AEMPS. Sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios*. Desembre 2005:9.

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2015*b*). *Nota informativa de seguridad de medicamentos 2015/04: Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso (13/04/2015)*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_04-ibuprofeno-dexibuprofeno.pdf?x27726>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2015*c*). *Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/docs/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.pdf>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2017*a*). *Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016*. Fecha de publicación: 22 de septiembre de 2017. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinflamatorios-AINEs-periodo-2013-2016.pdf>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2017*b*). *Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Observatorio de uso de medicamentos*. Fecha de publicación: 22/09/2017 Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2018*a*). *Nota informativa 2018/13: Hidroclorotiazida: el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (9 octubre 2018)*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.pdf>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2018*b*). *Nota informativa MUH (FV), 2018/03. Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.

es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_3-acido>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2018*c*), *Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano*. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm>

Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) (2020). *Recomendaciones para desarrollar el potencial del big data para la salud pública en la UE, 2020/02*. 21 de enero de 2020. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2020/docs/NI-AEMPS-2-2020-recomendaciones-big-data.pdf?x17133>

Agència Europea del Medicament (EMA) (2012). *Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk*. Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1319. Oct 2012. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaidscardiovascular_en.pdf>

Agència Europea del Medicament (EMA) (2017*a*). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2)*. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf>

Agència Europea del Medicament (EMA) (2017*b*). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2)*. 1-22. EMA/204715/2012EMA/178265/2017 Rev 2. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf>

Agència Europea del Medicament (EMA) (2019). *Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP): Introductory cover note, last updated with chapter P.III on pharmacovigilance for the use of medicines by pregnant and breastfeeding women*. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural guideline/guidelines-good-pharmacovigilance-practices-gvp-introductory-cover-note-last-updated-chapter-piii_en.pdf>

Agència Europea del Medicament (EMA) (2020*a*). *List of medicines under additional monitoring*. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>

Agència Europea del Medicament (EMA) (2020*b*). *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP). Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

Altimiras, J. i Segu, J.L. (1992). «Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos». A: Médica Internacional SA (eds.). *Farmacia Hospitalaria*. 2ª ed.: 412-421.

Amado Guirado, E. i Martín Cantera, C. (2013). «Revisió de la medicació en pacients crònics complexos». *Butlletí d'Informació Terapèutica*, 24:1-8. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxius/bit_v24_n09bis.pdf>

Amado Guirado, E.; Durán Parrondo, C.; Izko Gartzia, N.: Massot Mesquida, M.; Palma Morgado, D.; Rodríguez Palomar, G. i Rosich Martí, I. (2012). «Elementos básicos del abordaje de la medicación en el paciente crónico: información al paciente, conciliación, revisión y adherencia». *SEFAP*. Disponible a: <http://issuu.com/sefap/docs/sefap/1>

Anderson, K.; Stowasser, D.; Freeman, C. i Scott I (2014). «Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systema t ic review and themat ic synthesis». *BMJ Open*; 4(12):e006544.

Anderson, TS.; Goyal, P. i Marcum, Z.A. (2020). «Implementing a Proactive Deprescribing Approach to Prevent Adverse Drug Events». *J Gen Intern Med*. https://doi.org/10.1007/s11606-020-05886-z

Andreozzi, F.; Candido, R.; Corrao, S; Fornengo, R; Giancaterini, A; Ponzani, P.; Ponziani, M.C.; Tuccinardi, F. i Mannino, D. (2020). «Clinical inertia is the enemy of therapeutic success in the management of diabetes and its complications: a narrative literature review». *Diabetol Metab Syndr*; 12:52.

Antoine C.; Ameye, L.; Paesmans, M. i Rozenberg, S. (2014). «Systematic review about breast cancer incidence in relation to hormone replacement therapy use». *Climacteric*; 17:116-132.

Aranaz, J; Aibar, C.; Limón, R; Mira, J.J.; Vitaller, J.; Agra, Y. i Terol, E. (2012). «A study of the prevalence of adverse events in primary healthcare in Spain». *Eur J Public Health*.;22:921-5.

Aranaz, J.M.; Aibar, C.; Vitaller, J.; Mira, J.J.; Orozco, O.; Terol, E. i Agra, Y. (2008). *Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud (APEAS)*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

Atherton, H.; Sawmynaden, P.; Sheikh, A.; Majeed, A. i Car, J. *Email for clinical communication between patients/caregivers and healthcare professionals* (Review)

Austin, P.C.; Mamdani, M.M.; Tu, K. i Jaakkimainen, L. (2003). «Prescriptions for estrogen replacement therapy in Ontario before and after publication of the Women's Health Initiative Study». *JAMA*; 289:3241-2.

Bahri, P. (2010). «Public pharmacovigilance communication: A process calling for evidence-based, objective-driven strategies». *Drug Saf*; 33:1065-1079.

Bailón, E. (2004). «¿Se debe tratar la menopausia?». *Atención primaria*; 33:203:208. Disponible a: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-13058764>

Baker, R.; Camosso-Stefinovic, J.; Gillies, C.; Shaw, E.J.; Cheater, F.; Flottorp, S.; Robertson, N.; Wensing, M.; Fiander, M.; Eccles, M.P.; Godycki-Cwirko, M.; van Lieshout, J. i Jäger, C. (2015). «Tailored interventions to address determinants of practice». *Cochrane Database of Systematic Reviews,* Issue 4. Art. No.: CD005470. DOI: 10.1002/14651858.CD005470.pub3.

Baladé Martínez, L.; Montero Corominas, D. i Macías Saint-Gerons, D. (2016). «Uso del tratamiento hormonal sustitutivo en España: tendencias en el periodo 2000-2014». *Med Clin*; 147:287–292. Disponible a: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0025775316301774?token=01D94C0FE7C03E544D0D6E73A6906A78ACC63726D62E7EE6C72EEF0B23B3053B96AF73E6AAAAC497DFFEF4D28D5E5EC1>

Balasch, J. (2002). «THS como prevención en la posmenopausia: ¿fin de la controversia?». *Med Clin*; 119:416-7.

Banerjee, A.K.; Zomerdijk, IM.; Wooder, S.; Ingate, S. i Mayall SJ (2014). «Post-approval evaluation of effectiveness of risk minimisation: methods, challenges and interpretation». *Drug Saf.*; 37:33-42.

Bates, D.W.; Kuperman, G.J.; Wang, S. *et alii* (2003). «Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality». *J Am Med Inform Assoc.*; 10:523-530.

Benet Rodríguez, M.; Carvajal García-Pando, A.; García del Pozo, J.; Álvarez Requejo, A. i Vega Alonso, T. (2002). «Tratamiento hormonal sustitutivo en España. Un estudio de utilización». *Med Clin*; 119:4-8.

Beral, V.; Gaitskell, K.; Hermon, C.; Moser, K.; Reeves, G. i Peto, R. (2015). «Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies». *Lancet*; 385:1835-42.

BIFAP. *Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en atención primaria*. http://www.bifap.org.

BPAC (2019*a*). «Clinical Audit: Reviewing the use of menopausal hormone therapy». *Bpacnz*. Disponible a: <https://bpac.org.nz/Audits/docs/bpac_audit_MHT.pdf>

BPAC (2019*b*). «Menopausal hormone therapy: where are we now?». *Bpacnz*. Disponible a: <https://bpac.org.nz/2019/docs/mht.pdf>

Bombardier, C.; Laine, L.; Reicin, A. *et alii* (2000). «Comparison of upper gastrointestinal toxicity of Rofecoxib and Naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group». *N Engl J Med*; 343:1520-28.

Box GEP i Jenkins, G.M. (1976). *Time series analysis: Forecasting and control*. San Francisco: Holden-Day.

Brett, A.S.; Carney, P.I. i McKeown, R.E. (2005). «Brief report: attitudes toward hormone therapy after the Womenn's Health Initiative: a comparison of internists and gynecologists». *J Gen Intern Med*; 20:416-8.

Butlletí, F.V. (2008). «Novetats legislatives en farmacovigilància». *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*; 6:1-2. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxius/bfv_v06_n1.pdf>

Butlletí Groc (2008). «20 anys de *Butlletí Groc*. Nous reptes en farmacovigilància». *Butlletí Groc*; 21:5-8. Disponible a: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg212.08c.pdf>

Butlletí Groc (2010). «Farmacovigilància a Europa: una oportunitat per millorar». *Butlletí Groc*; 23:1-4. Disponible a: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/ca/bg231.10c.pdf>

Butlletí Groc (2012). «Ús prolongat d'inhibidors de la bomba de protons (IBP) i risc de fractures». *Butlletí Groc*; 25:5-8. Disponible a: <https://www.icf.uab.es/assets/pdf/productes/bg/ca/bg252.12c.pdf>

Butlletí Groc (2018). «Depakine, l'escàndol. No podia callar». *Butlletí Groc*; 31:1-8.
Disponible a: <https://www.academia.cat/files/204-6629-FITXER/ValproatButlletiGroc.pdf>

Carné, X. (2015). «Teràpia hormonal substitutòria en la menopausa: un complex perfil de beneficis i riscos». *Butll Inf Ter.*; 26:54-59. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxius/BIT_v26_n08.pdf>

Carracedo-Martínez E. i Pía-Morandeira, A. (2010). «Impacto de una alerta sanitaria sobre la utilización de ranelato de estroncio». *Gac Sanit*; 24:151-153.

Castellsague, J.; Riera-Guardia, N.; Calingaert, B.; Varas-Lorenzo, C.; Fourrier-Reglat, A.; Nicotra, F. *et alii* (2012). «Individual NSAIDs and

upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project)». *Drug Saf.*; 35:1127-46.

Cereza, G.; Pedrós, C.; García, N. i Laporte, J.R. (2005). «Topiramate in non-approved indications and acute myopia or angle closure glaucoma». *Br. J. Clin. Pharmacol.*; 60: 578-579.

Chen Y.; Bedson, J.; Hayward, R.A. i Jordan, K.P. (2018). «Trends in prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: influence of national guidelines in UK primary care». *Fam Pract.*; 35:426-432.

Cochrane Database Syst Rev. (2012). Nov 14; 11: CD007978. doi: 10.1002/14651858.CD007978.pub2. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007978.pub2/epdf/standard>

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (2015). «Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies». *Lancet*; 385:1835-42. Disponible a: (<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61687 1/abstract>)

Coxib and Traditional nsaid Trialists' Collaboration (2013). «Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials». *Lancet*; 382:769–79.

De Abajo, F.J.; Gil, M.J.; García Poza, P.; Bryant, V.; Oliva, B.; Timoner, J. i García-Rodríguez, L.A. (2014). «Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study». *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*; 23:1128-38.

De Abajo, F.J.; Montero, D.; Madurga, M. i Palop, R. (2001). «Análisis y gestión de riesgos en farmacovigilancia. Organización de la farmacovigilancia en España». A: García AG, Gandía L (ed.). *El ensayo clínico en España*. Madrid: Farmaindustria (sèrie científica).

De Abajo Iglesias, F.J.; Madurga Sanz, M.; Montero Corominas, D. i Martín-Serrano García, G. (2003). «La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estratègies». G. *Rev Pediatr Aten Primaria*; 5:683-706.

De Andrés-Lázaro, A.M. i Miró Andreu, O. (2018). «Contribution of clinical pharmacists to patient's care in the Emergency Department». *Farm Hosp.*; 42:217-218.

Dusetzina, S.B.; Higashi, A.S.; Dorsey, E.R. *et alii* (2012). «Impact of FDA drug risk communications on health care utilization and health behaviors: a systematic review». *Med Care*; 50:466-78.

Elizondo-López de Landache, I. i Bracera-Izaguirre, L. (2008). «Influencia de una nota de seguridad emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el uso de los principios activos tópicos pimecrolimus y tacrolimus». *Pharm Care Esp*; 10:94-6.

Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud (2012). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf>

Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud. Periodo 2015-2020 (2015). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible a: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/Estrategia%20Seguridad%20del%20Paciente%202015-2020.pdf> [consulta: 10/11/2018].

Estudi ENEAS (2006). *Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización: ENEAS 2005*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible a: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2006/ENEAS.pdf>

Estudi APEAS (2008). *Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud*. Madrid: Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Disponible a: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2008/APEAS.pdf>

Ettinger, B.; Genant, H.K. i Cann, C.E. (1985). «Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures». *Ann Intern Med*; 102(3):319-324.

European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) (2018). «ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology-Annex 2». *Guidance on methods for pharmacovigilance impact research*. Disponible a: <http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuideAnnex2.shtml>

Faber, A.; Bouvy, M.L.; Loskamp, L. *et alii* (2005). «Dramatic change in prescribing of hormone replacement therapy in The Netherlands after publication of the Million Women Study: a follow-up study». *Br J Clin Pharmacol*; 60:641-7.

Figueiras, A.; Caamaño Isorna, F. i Gestal Otero, J.J. (2000). «Metodología de los estudios de utilización de medicamentos en atención primaria». *Gaceta Sanitaria;* 14 (Supl. 3):7-19

Formoso, G.; Perrone, E.; Maltoni, S.; Balduzzi, S.; Wilkinson, J.; Basevi, V.; Marata, AM.; Magrini, N.; D'Amico, R.; Bassi, C. i Maestri, E. (2016). «Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 10. Art. No.: CD008536. DOI: 10.1002/14651858.CD008536.pub3

Galeote, M. (2005). «Evaluación frustrada de dos intervenciones educativas sobre la prescripción de coxib en un área de salud». *Gac Sanit*.; 19:486-91

García-Poza, P., de Abajo, F.J.; Gil, M.J.; Chacon, A.; Bryant, V. i García-Rodríguez, L.A. (2015). «Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study». *J Thromb Haemost*; 13:708-18.

Georgi, U.; Lämmel, J.; Datzmann, T.; Schmitt, J. i Deckert, S. (2020). «Do drug-related safety warnings havethe expected impact on drug therapy? A systematic review». *Pharmacoepidemiol Drug Saf*.; 29:229–251. Disponible a: <https://doi.org/10.1002/pds.4968>

Gérvas, J.; Gavilán, E. i Jiménez, L. (2012). «Prevención cuaternaria: es posible (y deseable) una asistencia sanitaria menos dañina». *AMF*; 8:312-317.

Gibbons, R.D.; Brown, C.H.; Hur, K.; Marcus, S.M.; Bhaumik, D.K.; Erkens, J.A. *et alii* (2007). «Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents». *Am J Psychiatry*; 164:1356-1363.

Giguère, A.; Légaré, F.; Grimshaw, J.; Turcotte, S.; Fiander, M.; Grudniewicz, A.; Makosso-Kallyth, S.; Wolf, F.M.; Farmer, A.P. i Gagnon, M.P. (2012). «Printed educational materials: effects on professional practice and healthcare outcomes». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 10. Art. No.: CD004398. DOI: 10.1002/14651858.CD004398.pub3.

Glassman, P. (2013). *Clinical Pharmacist's Role in Preventing Adverse Drug Events: Brief Update Review; Making Health Care Safer II An Updated Critical Analysis of the Evidence for Patient Safety Practices*; Chapter 4:31-40.

Goedecke, T.; Morales, D.R.; Pacurariu, A. i Kurz, X. (2018). «Measuring the impact of medicines regulatory interventions systematic review and methodological considerations». *Br J Clin Pharmacol.*; 84:4194-33.

Gómez-Olivan, L.M. (2007). «Farmacoepidemiología como una herramienta importante del uso racional de los medicamentos». *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*; 38:42-48.

Goyder, C.; Atherton, H.; Car, M.; Heneghan, C.J. i Car, J. (2015). «Email for clinical communication between healthcareprofessionals». *Cochrane Database Syst Rev. Feb* 20; (2):CD007979. doi: 10.1002/14651858.CD007979.pub3

Grady, D.; Herrington, D.; Bittner, V. *et alii* (2002). «Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow up (HERS II)». *JAMA*; 288:49-57.

Gridchyna, I.; Cloutier, A.M.; Nkeng, L.; Craig, C.; Frise, S. i Moride, Y. (2014). «Methodological gaps in the assessment of risk minimization interventions: a systematic review». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*; 23:572-579.

Grimshaw, J.M.; Eccles, M.P.; Lavis, J.N.; Hill, S.J. i Squires, J.E. (2012). «Knowledge translation of research findings». *Implementation Science*; 7:50. https://doi.org/10.1186/1748-5908-7-50

Grimshaw, J.M.; Thomas, R.E.; MacLennan, G. *et alii* (2004). «Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies». *Health Technol Assess*; 8:1-84.

Grodstein, F.; Stampfer, M.J.; Manson, J.E. *et alii* (1996). «Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease». *N Engl J Med*; 335:453-461.

Grol, R.; Berwick, D.M. i Wensing, M. (2008). «On the trail of quality and safety in health care». *BMJ*; 336(7635):74-76.

Grol, R. i Grimshaw, J. (2003). «From de best evidence to best practice: effective implementation of change in patients care». *Lancet*; 362:1225-1230.

Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia (2004). *Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia*. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Asociación Española para el Estudio de Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano.

Guay, MP.; Dragomir, A.; Pilon, D. *et alii* (2007). «Changes in pattern of use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after the WHI publication». *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 16:17-27.

Haas, J.S.; Kaplan, C.P.; Gerstenberg, E.P. *et alii* (2004). «Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results». *Ann Intern Med*; 140:184-88.

Hanlon, J.T.; Lindblad, C.I. i Gray S.L. (2004). «Can clinical pharmacy services have a positive impact on drug-related problems and health outcomes in community-based older adults?». *Am J Geriatr Pharmacother.*; 2(1):3-13. PMID 15555474.

Harbin, M.; Turgeon, R.D. i Kolber, M.R. (2014). «MSc Cardiovascular safety of NSAIDs». *Canadian Family Physician Le Médecin de famille canadien*; 60:166.

Hawton, K.; Bergen, H.; Simkin, S. *et alii* (2013). «Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses». *BMJ*; 346:403.

Helfenstein, U. (1996). «Box-Jenkins modelling in medical research». *Statistical Methods in Medical Research*; 5:3-22.

Hemminki, E. (2004). «Opposition to unpopular research results: Finnish professional reactions to the WHI findings». *Health Policy*; 69:283-91.

Hemminki, E. i McPherson, K. (2000). «Value of drug-licensing documents in studying the effect of post-menopausal hormone therapy on cardiovascular disease». *Lancet*; 355:566-9.

Hemminki, E. i Topo, P. (1997). «Prescribing hormone therapy in menopause and post-menopause». *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*; 18:145-57.

Hersh, A.L.; Stefanick, M.L. i Stafford R.S. (2004). «National use de postmenopausal hormone therapy Annual trends and response to recent evidence». *JAMA*; 291:47-53.

Hoffman, K.B.; Demakas, A.R.; Dimbil, M.; Tatonetti, N.P. i Erdman, C.B. (2014). «Stimulated reporting: the impact of US food and drug administration-issued alerts on the adverse event reporting system (FAERS)». *Drug Saf.*; 37:971-980.

Hulley, S.; Fuberg, C.; Barrwett-Connor, E. *et alii* (2002). «Non cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II)». *JAMA*; 288:58-66.

Hulley, S.; Grady, D.; Bush, T. *et alii* (1998). «Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women (HERS)». *JAMA*; 280:605-13.

Humphrey, LL.; Chan, B.K. i Sox, H.C. (2002). «Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease». *Ann Intern Med*; 137:273-284.

Hunsel, F.; Gardarsdottir, H.; Boer, A. i Kant, A. (2019). «Measuring the impact of pharmacovigilance activities, challenging but important». *Br J Clin Pharmacol.*; 85:2235-2237.

Hurst, D. (2013). «Audit and feedback had small but potentially important improvements in professional practice». *Dent Evid base*; 14:8-9.

INFAC (2002). «Terapia hormonal sustitutiva ¿aún está indicada?». *INFAC. Boletín Servicio Vasco de Salud*, Osakidetza; 10:38-39.

INFAC (2018). «Valproico y embarazo: un problema para la reflexión». *INFAC*; 26:19-26.

Informe CANM (2008). *Aliskirèn*. Núm. 17, desembre. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/Aliskirèno.htm>.

Informe CANM (2011). *Aliskirèn/hidroclorotiazida*. Núm. 3, març. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/Aliskirèno_HCTZ.htm>.

Isaac, T.; Weissman, J.S.; Davis, R.B.; Massagli, M.; Cyrulik, A.; Sands, D.Z. i Weingart, S.N. (2009). «Overrides of medication alerts in ambulatory care». *Arch Intern Med.*; 169:305-11.

Ivers, N.; Jamtvedt, G.; Flottorp, S. *et alii* (2012). «Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes». *Cochrane Database Syst Rev*; Issue 6. Art. No.: CD000259. DOI: 10.1002/14651858.CD000259.pub3

Jin, J. (2017). «Hormone Therapy for Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women». *JAMA*; 318:2265.

Juanes, A.; Garin, N.; Mangues, M.A.; Herrera, S.; Puig, M.; Faus, M.J. i Baena, M.I. (2018). «Impact of a pharmaceutical care programme for patients with chronic disease initiated at the emergency department on drug-related negative outcomes: a randomised controlled trial». *European Journal of Hospital Pharmacy*; 25:274-280.

Kaboli, P.J.; Hoth, A.B.; McClimon, B.J. *et alii* (2006). «Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review». *Arch Intern Med.*; 166:955-64.

Kasciuškevičiūtė, S.; Gumbrevičius, G.; Vendzelytė, A.; Ščiupokas, A.; Petrikonis, K. i Kaduševičius, E. (2018). «Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study». *Medicina (Kaunas)*; 54:30.

Kulik, A.; Bykov, K.; Choudhry, N.K. i Bateman, B.T. (2015). «Non-steroidal anti-inflammatory drug administration after coronary artery bypass surgery: utilization persists despite the boxed warning». *Pharmacoepidemiology and drug safety*; 24:647–653.

Lagarde, M. (2012). «How to do (or not to do) Assessing the impact of a policy change with routine longitudinal data». *Health Policy Plan*; 27:76-83.

Landa Aznárez, M.C. (2003). «Utilidad de la THS». *Boletín de información terapéutica de Navarra*; 11:9-16.

Laporte, J.R. (2016). «Fifty years of pharmacovigilance. Medicines safety and public health». *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*; 25:725-732. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pds.3967>

Laporte, J.R. (2018). *Els efectes adversos dels medicaments i el seu impacte sobre la salut pública*. Primera edició: març del 2018 (Discurs de presentació de Joan-Ramon

Laporte com a membre numerari de la Secció de Ciències Biològiques, llegit el dia 23 de maig del 2016).

Laporte, J.R. i Tognoni, G. (1983). *Principios de epidemiología del Medicamento*. 2a ed. Madrid: Ediciones Científicas y Técnicas, S. A., p. 3-43.

Lasser, K.E.; Seger, D.L.; Yu, D.T. *et alii* (2006). «Adherence to black box warnings for prescription medications in outpatients». *Arch Intern Med.*; 166:338–344.

Lin, G.; Huang, R.; Zhang, J. *et alii* (2020). «Clinical and economic outcomes of hospital pharmaceutical care: a systematic review and meta-analysis». *BMC Health Serv Res*; 20: 487. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05346-8>

Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris (BOE núm. 178 de 27 de juliol del 2006). Última modificació: 25/07/2013. Disponible a: <http://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-200613554consolidado.pdf>.

López-Lozano, J.M.; Monnet, D.L.; Yagüe, A.; Burgos, A.; Gonzalo, N.; Campillos, P. *et alii* (2000). «Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis». *Int J Antimicrob Agents*; 14:21-31.

Lufkin, E.G.; Wahner, H.W.; O'Fallon, W.M. *et alii* (1992). «Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogens». *Ann Intern Med*; 117:1-9.

MacLennan, A.; Lester, S. i Moore, V. (2004). «Oral hormone replacement therapy for general menopausal symptoms (Cochrane review)». A: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Sofware.

Majumdar, S.R.; Almasi, E.A. i Stafford, R.S. (2004). «Promotion and prescribing of hormone therapy after report of harm by the Women's Health Initiative». *JAMA*; 292:1983-8.

Manson, J.E.; Chlebowski, R.T.; Stefanick M.L. *et alii* (2013). «Menopausal hormone therapy and health outcomes during intervention and extended post-stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials». *JAMA*; 310:1353-67.

Marjoribanks, J.; Farquhar, C.; Roberts, H.; Lethaby, A. i Lee, J. (2017). «Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.

McGettigan, P. i Henry, D. (2011). «Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies». *PLoS Med.*; 8:1-18.

McGettigan, P. i Henry, D. (2013). «Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries». *PLoS Med.*; 10:1-6.

Medical Letter (2004). «Treatment of Menopausal vasomotor symptoms». *The Medical Letter*; 46:98-99.

Million Women Study Collaborators (MWS) (2003). «Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study». *Lancet*; 362:419-27.

Montpart, E. i Martin, M.P. (2003). «El sistema espanyol de farmacovigilància». *Offarm*; 22: 120-8.

Morales, D.R.; Morant, S.V.; MacDonald, T.M.; Hallas, J.; Ernst, M.T.; Pottegard, A.; Herings, R.M.C.; Smits, E.; Overbeek, J.A.; Mackenzie, I.S.; Doney, A.S.F.; Mitchell, L.; Bennie, M.; Robertson, C.; Wei, L.; Nicholson, L.; Morris, C. i Flynn, R.W.V. (2020*a*). «Impact of EU regulatory label changes for diclofenac in people with cardiovascular disease in four countries: Interrupted time series regression analysis». *Br J Clin Pharmacol.*; 1-12.

Morales, D.R.; Morant, S.V.; MacDonald, T.M.; Mackenzie, I.S.; Doney, A.S.F.; Mitchell, L.; Bennie, M.; Robertson, C.; Hallas, J.; Pottegard, A.; Ernst, M.T.; Wei, L.; Nicholson, L.; Morris, C.; Herings, R.M.C.; Overbeek, J.A.; Smits, E. i Flynn, R.W.V. (2020*b*). «Impact of EMA regulatory label changes on systemic diclofenac initiation, discontinuation, and switching to other pain medicines in Scotland, England, Denmark, and The Netherlands». *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*; 29:296-305.

Mosquera, C. (2009). «Cambios en el uso de la terapia hormonal sustitutiva tras una intervención informativa dirigida a mujeres y prescriptores». *Gac Sanit*; 23:100-3.

Nabel, E.G. (2013). «The Women's Health Initiative. A victory for women and their health». *JAMA*; 310:1349-50.

Nelson, H.D., MPH MD (2004*a*). «Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. Scientific Review». *JAMA*: 291:1610-1620.

Nelson, H.D., MPH MD (2004*b*). «Postmenopausal Estrogen for treatment of hot flashes. Clinical aplications». *JAMA*: 291:1621-1625.

Neyro, J.L.; Cancelo, M.J.; Quereda, F. *et alii* (2005). «Relevance of the results of the Womens Health Initiative on the prescription of hormone Therapy in Spain». *Climateric*; 8:36-48.

Nkeng, L.; Cloutier, A.; Craig, C. *et alii* (2012). «Impact of Regulatory Guidances and Drug Regulation on Risk Minimization Interventions in Drug Safety». *Drug Saf*; 35:535-546.

O'Brien, MA.; Rogers, S.; Jamtvedt, G.; Oxman, AD.; Odgaard-Jensen, J.; Kristoffersen, D.T.; Forsetlund, L.; Bainbridge, D.; Freemantle, N.; Davis, D.; Haynes, RB. i Harvey E (2007). «Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD000409. DOI: 10.1002/14651858.CD000409.

O'Connor, N.R. (2010). «FDA Boxed Warnings: How to Prescribe Drugs Safely». *Am Fam Physician.*; 8:298-303.

OMS (2017). *Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge*. Disponible a: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>

OMS (2019). «Seguridad del paciente. Medidas mundiales en materia de seguridad del paciente. Informe del Director General». 72ª Asamblea Mundial de la Salud. Disponible a: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_26-sp.pdf>.

Ortega, J.A.; Rosich, I.; Ortín, M.F. *et alii* (2007). «Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva». *Prog Obstet Ginecol*; 50:689-95.

Ostini, R.; Hegney, D.; Jackson, C. *et alii* (2009). «Systematic review of interventions to improve prescribing». *Ann Pharmacother*; 14:502–513.

Otero, M.J. (2007). Gestión de riesgos en medicamentos. Curso de formación continuada en farmacoterapia de la SEFH. Módulo IV:111-151.

Otero, M.J. i Domínguez-Gil, A. (2000). «Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente». *Farm Hosp*; 24:258-66.

Palacios, S.; Calaf, J.; Cano, A. *et alii* (2003). «Conferencia de Consenso de la Asociación Española para el estudio de la menopausia. Relevancia de los resultados del estudio WHI para la atención de las mujeres posmenopáusicas en España». *Med Clin*; 120:146-147.

Palacios, S.; Ferrer-Barriendos, J.; Parrilla, J.J. *et alii* (2004). «Calidad de vida relacionada con la salud de la mujer española durante la perimenopausia y posmenopausia. Desarrollo y validación de la escala Cervantes». *Med Clin;* 122:205-211.

Parving, H.H.; Brenner, B.M.; McMurray, J.J. *et alii* (2009). «Aliskirèno Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design». *Nephrol Dial Transplant*; 24:1663-71.

Pedrós, C.; Cereza, G. i Laporte, J.R. (2002). «Primeras notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas a los nuevos antiinflamatorios selectivos sobre la ciclooxigenasa-2». *Med. Clín*; 118:415-417.

Peiró, S.; Cervera, P. i Bernal-Delgado, E. (2005). «Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la depresión infantil: un "culebrón" que refleja importantes problemas de seguridad de los medicamentos». *Gac Sanit*; 19:401-406.

Peiró, S.; Cervera, P. i Bernal-Delgado, E. (2006). «El valor de la información y la información como valor». *Gac Sanit*; 20:168-170.

Peiró, S. i Cervera, P. (2005). «Desde los AINE recomendados a la recomendación de los AINE». *Gac Sanit*; 19:486-9.

Pérez Díez, C. i Valdearcos Enguídanos, S. (2018). «Percepción de los profesionales sanitarios del valor del Farmacéutico de Atención Primaria y de la necesidad de implantar un Servicio de Atención Farmacéutica». *Pharm Care Esp.*; 20:132-148.

Pérez López, J. i Faustino, R. (2003). «Tratamiento hormonal de la menopausia: controversias, precisiones y perspectivas». *Med Clin*; 120:148-55.

Piening, S.; Haaijer-Ruskamp, F.M.; de Vries, J. *et alii* (2012). «Impact of Safety-Related Regulatory Action on Clinical Practice A Systematic Review». *Drug Saf*; 35:373-385.

Piening, S.; Haaijer-Ruskamp, F.M.; de Graeff, P.A.; Straus, S. i Mol, P.G.M. (2012). «Healthcare professionals' self-reported experiences and preferences related to direct healthcare professional communications: a survey conducted in the Netherlands». *Drug Saf.*; 35:1061-1072.

Piening, S.; Reber, K.C.; Wieringa, J.E.; Straus, S.; de Graeff, PA.; Haaijer-Ruskamp, F.M. i Mol, P.G.M. (2012). «Impact of Safety-Related Regulatory Action on Drug Use in Ambulatory Care in the Netherlands». *Clinical pharmacology & Therapeutics*; 91:838-845.

PPAC (2015). *Maneig de la medicació en el pacient crònic: conciliació, revisió, desprescripció i adherència. Programa de Prevenció i d'Atenció a la cronicitat.* Departament de Salut. Disponible a: <https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/us_racional_farmacs_global.pdf>

PREFASEG (2019). *Prescripció Farmacèutica Segura PREFASEG 2019. Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament.* ICS. Disponible a: <http://portal.ics.intranet.gencat.cat/intranet_ics/media/upload/arxius/farmacia/PREFASEG %202019.pdf>

Prescrire Rédaction (2003). «Hormonotehérapie substitutive de la ménopause: des risques cardiovasculaires». *Rev Prescr*; 23(235):27-33.

Press Quipp (2017). *Menopause.* Press Quipp B182. 2.0 May 2017 Disponible a: <https://www.prescqipp.info/media/1468/b182-menopause-20.pdf>

Prieto, L.; Spooner, A.; Hidalgo-Simon, A.; Rubino, A.; Kurz, X. i Arlett, P. (2012). «Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures». *Pharmacoepidemiology and drug safety*; 21:896-899.

Programa de prevenció d'errors de medicació. Disponible a: <www.errorsmedicacio.org>

Proyecto marc (2014). *Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible a: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2014/Proyecto_MARC_2014.pdf>

Rawlins, M.D. i Thompson, J.W. (1977). «Pathogenesis of adverse drug reactions». A: Davies DM (ed.). *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press: 44.

Rawlins, M.D. i Thompson, J.W. (1981). «Pathogenesis of adverse drug reactions». A: Davies DM (ed.). *Textbook of adverse drug reactions*. 2a ed. Oxford: Oxford University Press: 11.

Rawlins, M.D. i Thompson, J.W. (1991). «Mechanisms of adverse drug reactions». A: Davies DM (dir.). *Textbook of adverse drug reactions*. 4a ed. Oxford: Oxford University Press: 18-45.

RD (2013). «Nou reial decret de farmacovigilància: novetats més rellevants per al professional sanitari». *Butlletí de Farmacovigilància*; 11:1-4. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxius/bfv_v11_n5.pdf.>

Reddy, K.S. i Roy, A. (2013). «Cardiovascular Risk of NSAIDs: Time to Translate Knowledge into Practice». *PLoS Med*; 10:1-2.

Reial decret 1344/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà. (BOE núm. 262, d'1 de novembre 2007). Disponible a: <https://www.boe.es/boe_catalan/dias/2007/11/03/pdfs/A04528-04536.pdf>

Reial decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà (BOE núm. 179, de 27 juliol 2013). Disponible a: <http://www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf. Consultat: octubre 2014>.

Rosich, I. i Soler, M. (2005). «Sobre la evaluación de intervenciones complejas en un mundo real». *Gac Sanit*; 19:87-88.

Rosich, I.; Soler, M.; Tomàs, R. i Crusat, M.D. (2005). «Utilización de coxibs: una estrategia de intervención en la atención primaria». *Gac Sanit*; 19:229-34.

Rossouw, J.E.; Manson, J.E.; Kaunitz, A.M. i Anderson, G.L. (2013). «Lessons Learned From the Women's Health Initiative Trials of Menopausal Hormone Therapy». *Obstet Gynecol.*; 121:172–176.

Roumie, C.L.; Grogan, E.L.; Falbe, W. *et alii* (2004) «A three-part intervention to change the use of hormone replacement therapy in response to new evidence». *Annals of Internal Medicine*; 141:118-125.

Rush, J.L.; Ibrahim, J.; Saul, K. i Brodel, R.T. (2016). «Improving Patient Safety by Combating Alert Fatigue». *Journal of Graduate Medical Education*; 8:620-621.

Rymer, J.; Wilson, R. i Ballard, K. (2003). «Making decisions about hormone replacement therapy». *BMJ*; 326: 322-26.

Salvador Rosa, A.; Moreno Pérez, J.C.; Sonego, D.; García Rodríguez, L.A.; i De Abajo Iglesias, F.J. (2002). «El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria». *Aten Primaria*; 30:655-661.

Sánchez Sánchez, R. (2012). «Lo que una mujer no necesita». *AMF*; 8:617-625.

Sanfélix-Gimeno, G.; Cervera, P.; Peiró, S. *et alii* (2009). «Effectiveness of safety warnings in atypical antipsychotic drugs. An interrupted timeseries analysis in Spain». *Drug Saf*; 32:1075-87.

Scheiman, J.M. i Hindley, C.E. (2010). «Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse eventsW. *Clin Ther.*; 32:667-77.

Schiff, G.D.; Galanter, W.L.; Duhig, J.; Lodolce, A.E.; Koronkowski, M.J. i Lambert, B.L. (2011). «Principles of conservative prescribing». *Arch Intern Med.*; 171:1433-1440.

SELF-AUDIT (2019). *Selfaudit de prescripció alertes de seguretat. Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament*. ICS. Disponible a: h<ttp://portal.ics.intranet.gencat.cat/intranet_ics/media/upload/arxius/farmacia/Self_Audit_2017/2019_Self_audit_Alertes%20de%20seguretat%20AEMPS.pdf>

SIDIAP. *Base de dades SIDIAP: Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària*. Disponible a: <https://www.sidiap.org/index.php/ca/component/content/category/10-presentacio>

Silverstein, F.E.; Faich, G.; Goldstein, J.L.; Simon L.S.; Pincus, T.; Whelton, A. *et alii* (2000). «Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial». *JAMA*; 284:1247-1255.

Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP) (2016). *Posicionamiento SEFAP en la gestión farmacoterapéutica integrada*. Ma-

drid: SEFAP, Ed. Ala Oeste. <http://www.sefap.org/media/upload/arxius/SEFAP-POSICIONAMIENTO-4.pdf>.

Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP) (2017). *Cartera de servicios del farmacéutico de atención primaria*. Disponible a: <https://www.sefap.org/wp-content/uploads/2018/01/Cartera-Servicios-FAP-Final.pdf>

Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria SEFAP (2019). *Mapa de competencias del farmacéutico de atención primaria*. Disponible a: <https://www.sefap.org/wp-content/uploads/2019/11/Mapa-de-competendias-del-FAP-versio %CC %81n-on-line.pdf>

Sloeserwij, V.M.; Hazen, A.C.M.; Zwart, D.L'M.; Leendertse, A.J.; Poldervaart, J.M.; Bont, A.A. de.; Gier, J.J. de.; Bouvy, M.L. i Wit, N.J. de (2019). «Effects of non-dispensing pharmacists integrated in general practice on medication-related hospitalisations». *Br J Clin Pharmacol.*; 85:2321–2331.

Smith, M.Y.; Russell, A.; Bahri, P.; Mol, P.G.M.; Frise, S.; Freeman, E. i Morrato, E.H. (2018). «The RIMES Statement: A Checklist to Assess the Quality of Studies Evaluating Risk Minimization Programs for Medicinal Products». *Drug Safety;* 41:389-401. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0619-x>

Starner, C.I.; Schafer, J.A.; Heaton, A.H. *et alii* (2008). «Rosiglitazone and pioglitazone utilization from January 2007 through May 2008 associated with five risk-warning events». *J Manag Care Pharm*; 14:523-531.

Steinkellner, A.; Denison, S.; Eldridge, S.; Lenzi, L.; Chen, W. i Bowlin, S. (2012). «A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: long-term effects of the Women's Health Initiative». *Menopause*; 19:616-21.

Steinman, M.A. i Landefeld, C.S. (2018). «Overcoming Inertia to Improve Medication Use and Deprescribing». *JAMA*; 320:1867-1869.

Stephenson, J. (2003). «FDA orders estrogen safety warnings: agency offers guidance for HRT use». *The Journal of the American Medical Association*; 289:537-8.

Stuenkel, C.A.; Davis, S.R.; Gompel, A.; Lumsden, M.A.; Murad, M.H.; Pinkerton, J.V. i Santen, R.J. (2015). «Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline». *Clin Endocrinol Metab*; 100:3975-4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>

Stuhec, M.; Gorenc, K. i Zelko, E. (2019). «Evaluation of a collaborative care approach between general practitioners and clinical pharmacists in primary care community settings in elderly patients on polypharmacy in Slovenia: a cohort retrospective study reveals positive evidence for implementation». *BMC Health Serv Res*; 19:118. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-3942-3>

Tan, E.C.; Stewart, K.; Elliott, R.A. i George, J. (2014). «Pharmacist services provided in general practice clinics: a systematic review and meta-analysis». *Res Social Adm Pharm.*; 10:608-22.

Therapeutics Initiative (2012). «Arterial hypertension: don't expose patients to the adverse effects of aliskiren (Rasilez*)». *Therapeutics Initiative. Clinical Pearls from Prescrire Therapeutics Letter*; 85:1. Disponible a: <https://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2012/10/85_0.pdf>

Topol, E.J. (2004). «Failing the Public Health - Rofecoxib, Merck, and the FDA». *N Engl J Med*; 351:1707-9.

Trelle, S.; Reichenbach, S.; Wandel, S.; Hildebrand, P.; Tschannen, B.; Villiger, P.M. *et alii* (2011). «Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis». *BMJ*; 342:7086.

Turek, M. i Derzko, C. (2001). «Hormonothérapie substitutive et maladies cardiovasculaires. Dans: consensus canadieen sur la ménopause et l'ostéoporose». *J Obstet Gynaecol Can*; 23:990-997.

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (2005). «Hormone Therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force». *Annals of Internal Medicine*: 142:855-860.

Valiyeva, E.; Herrmann, N. i Rochon, P.A. *et alii* (2008). «Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis». *CMAJ*; 179:438-46.

Valluri, S.; Zito, J.M.; Safer, D.J.; Zuckerman, I.H. *et alii* (2010). «Impact of the 2004 Food and Drug Administration pediatric suicidality warning on antidepressant and psychotherapy treatment for new-onset depression». *Med Care*; 48:947-54.

Valuck R.J.; Libby, A.M.; Orton, H.D.; Morrato, E.H.; Allen, R. i Baldessarini, R.J. (2007). «Spillover effects on treatment of adult depression in primary care after FDA advisory on risk of pediatric suicidally with SSRIs». *Am J Psychiatry*; 164:1198-1205.

Vratsistas-Curto, A.; McCluskey, A. i Schurr, K. (2017). «Use of audit, feedback and education increased guideline implementation in a multidisciplinary stroke unit». *BMJ Open Quality*; 6:1-10. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5699124/pdf/bmjoq-2017-000212.pdf>

Weatherburn, C.J.; Guthrie, B.; Dreischulte, T. i Morales, D.R. (2020). «Impact of medicines regulatory risk communications in the UK on prescribing and clinical outcomes: Systematic review, time series analysis and meta-

analysis». *Br J Clin Pharmacol.*; 86:698-710. Disponible a: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.14104>

WHIMS Investigators (2003*a*). «Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women». *JAMA*; 289:2663-72.

WHIMS Investigators (2003*b*). «Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment inpostmenopausal women».W. *JAMA*; 289:2651-62.

Wilkinson, J.J.; Force, R.W. i Cady, P.S.; (2004). «Impact of Safety Warnings on Drug Utilization: Marketplace Life Span of Cisapride and Troglitazone». *Pharmacotherapy*; 24:978-86.

Women's Health Initiative Investigators (WHI) (2002). «Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women´s health initiative randomized controlled trial». *JAMA*; 288:321-333.

Women's Health Initiative Investigators (WHI) (2003*a*). «Effects of estrogen plus progestin on risk fracture and bone mineral density». *JAMA*; 290:1729-38.

Women's Health Initiative Investigators (WHI) (2003*b*). «Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures». *JAMA*; 290:1739-48.

Women's Health Initiative Investigators (WHI) (2003*c*). «Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthypostmenopausal women». *JAMA*; 289:3243-53.

World Health Organization (WHO) (2002). *Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Viewpoint Part 1*. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre. PPI:5-48.

World Health Organization (WHO) (2016*a*). *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. Anatomical Therapeutic Chemical Classification, Structure and principles <https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/>

World Health Organization (WHO) (2016*b*). *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. Anatomical Therapeutic Chemical Classification, ATC/DDD Index 2016. Disponible a:<https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>

World Health Organization (WHO) (2017). *Medication Without Harm*. Global Patient Safety Challenge World Health Organization, 2017. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf;jsessionid=A04A3D9AC2715B546B53E4255A498C29?sequence=1>

World Health Organization (WHO) (2019). *The third WHO Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm*. World Health Organization 2019. Disponible a: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>

Wysowski, D.K. i Governale, L.A. (2005). «Use of menopausal hormones in the United States, 1992 through June, 2003». *Pharmacoepidemiology Drug Safety*; 14:171-6. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pds.985>

11. ANNEXOS

Annex 1. Certificat del projecte de tesi doctoral: codi IDIAP 7Z05/004

IDIAP
Jordi Gol

Josep Basora i Gallisà, director de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol,

CERTIFICA:

Que **Isabel Rosich Martí**, amb DNI 37319308Z del Direcció SAP Alt Penedès-Garraf-Baix Llobregat Nord, participa com *Investigador/a Principal* en el projecte:

Influència de les alertes de seguretat de medicaments sobre la prescripció de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària de salut, finançat per l'entitat: ICS - Institut Català de la Salut, en la convocatòria competitiva 5a Beca per a la capacitació en investigació i realització del doctorat en l'atenció primària, 2004, d'àmbit Autonòmica,amb data de resolució 11/04/2005 i codi IDIAP 7Z05/004.

El període d'execució del projecte és de 2005 fins 2007.

Josep Basora i Gallisà
Director de l'IDIAP Jordi Gol

Barcelona, a 10/11/2020

Nº Registre: 15517
IMP-047-CT

Annex 2. Informe del Comitè Ètic d'Investigació Clínica: codi P16/152

IDIAP
Jordi Gol

INFORME DEL COMITÈ ÉTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Étic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol i Gurina.

CERTIFICA :

Que aquest Comitè ha avaluat la *publicació* ***"Impact of an intervention on the prescription of aliskiren after new evidence on safety reported"*** amb codi P16/152.

I considera que s'han respectat els requisits étics i de confidencialitat de les dades i les normes de bona practica clinica vigents.

Barcelona a 4 de novembre de 2016

Annex 3. Informe sobre l'aliskirèn 1

ALISKIRÈN
RECOMANACIONS DE REVISIÓ DELS PACIENTS.
Gener de 2012

L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) comunica als professionals sanitaris l'inici de la reavaluació del balanç benefici-risc d'aliskirèn després de la interrupció de l'assaig clínic ALTITUDE, i recomana, com a mesura de precaució, NO PRESCRIURE / RETIRAR el tractament amb aliskirèn a pacients diabètics (DM) en tractament amb aliskirèn conjuntament amb un inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor d'angiotensina II (ARAII) i utilitzar una altra alternativa terapèutica diferent de l'aliskirèn (nota informativa, 23 de desembre del 2011).[1] L'aliskirèn és un inhibidor de la renina, indicat per al tractament de la hipertensió arterial (HTA). Es troba disponible a Espanya com a monofàrmac (Rasilez ®, Riprazo ®) o associat a hidroclorotiazida (Rasilez HTC ®).[2,3]

Anàlisi de la situació a l'Alt Penedès i el Garraf *(vegeu l'annex)*

A l'Alt Penedès i al Garraf hi ha en aquests moments 397 pacients en tractament amb aliskirèn 51 dels quals (12,8 %) no tenen registrat un diagnòstic d'hipertensió arterial (indicació per a la qual s'ha aprovat aquest medicament).

Dels pacients en tractament amb aliskirèn, 205 porten aliskirèn en monoteràpia (sense un IECA o un ARAII), 100 tenen prescrit aliskirèn i ARAII, 54 aliskirèn i un IECA, i 38 aliskirèn més ARAII i IECA.

Pel que fa als PACIENTS AMB DIAGNÒSTIC DE DIABETIS MELLITUS (153, 38,5 %), 64 tenen prescrit només aliskirèn, 47 aliskirèn i un ARAII, 27 aliskirèn i un IECA, i 15 aliskirèn més ARA II i IECA.

RECOMANACIONS de revisió i actuacions que s'han de dur a terme en els pacients amb prescripció d'aliskirèn segons criteris de SEGURETAT

1. Pacients hipertensos amb diagnòstic de DM i prescripció d'aliskirèn simultània amb un IECA i/o ARAII: RETIRAR ALISKIRÈN i prescriure una alternativa si cal. Seguiment clínic.
2. Pacients hipertensos amb diagnòstic de DM i prescripció d'aliskirèn no combinat: REVISAR la idoneïtat del tractament tenint en compte la situació clínica del pacient i els possibles efectes adversos.
3. Pacients amb diagnòstic d'HTA i prescripció d'aliskirèn: REVISAR la idoneïtat del tractament tenint en compte la situació clínica del pacient i els possibles efectes adversos.
4. Pacients amb prescripció d'aliskirèn sense diagnòstic d'HTA: REGISTRAR els diagnòstics i REVISAR la idoneïtat del tractament.

Bibliografia

1. Nota de seguretat AEMPS: *aliskireno revaluación del balance beneficio-riesgo* (23 de desembre de 2011) <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_28-2011.htm>
2. Informe CANM. *Aliskirèn*. Núm. 17, desembre de 2008. <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/aliskiren.htm>
3. Informe CANM. *Aliskirèn/hidroclorotiazida*. Núm. 3, març de 2011. <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/aliskiren_HCTZ.htm>

ANNEX. Anàlisi de la prescripció d'aliskirèn

				Combinacions dels tractaments amb aliskirèn en pacients amb diagnòstic de DM			
EAP	Pacients amb aliskirèn	Pacients amb HTA	Pacients DM	Aliskirèn NO combinat amb ARAII i/o IECA	Aliskirèn + ARAII*	Aliskirèn + IECA*	Aliskirèn + ARAII + IECA*
EAP 1	16	13	9	3	3	1	2
EAP 2	70	67	30	11	10	8	1
EAP 3	23	22	9	5	2	2	
EAP 4	38	26	13	8	1	1	3
EAP 5	83	70	35	11	14	5	5
EAP 6	18	16	10	4	4	1	1
EAP 7	71	58	22	14	4	4	
EAP 8	42	41	14	3	3	5	3
EAP 9	36	33	11	5	6		
Total	397	346	153	64	47	27	15

* Pacients als quals s'ha de revisar el tractament en la pròxima consulta mèdica: valorar RETIRAR el tractament amb aliskirèn i utilitzar una altra alternativa terapèutica.

S'aconsella individualitzar el tractament i valorar l'associació d'un diürètic si la funció renal ho permet, modificar la dosi dels que ja està prenent el pacient o bé un antagonista del calci.

Annex 4. Informe sobre l'aliskirèn 2

ALISKIRÈN: ACTUALITZACIÓ DE LES RECOMANACIONS DE REVISIÓ DELS PACIENTS AMB PRESCRIPCIÓ D'ALISKIRÈN
Març de 2012

L'aliskirèn és un inhibidor de la renina, indicat per al tractament de la hipertensió arterial. Es troba disponible a Espanya com a monofàrmac (Rasilez®, Riprazo®), o associat a hidroclorotiazida (Rasilez HTC®).[1,2] L'AEMPS informa els professionals sanitaris de les conclusions de la reavaluació del balanç entre benefici i risc de l'ús d'aliskirèn en associació amb IECA o ARAII.[3]

El Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP), comitè científic de l'Agència Europea de Medicaments (EMA), ha revisat les dades disponibles de l'estudi ALTITUDE, així com d'altres estudis i els procedents de notificació espontània de sospites de reaccions adverses. Les dades analitzades mostren un risc incrementat d'hipotensió, síncope, ictus, hiperpotassèmia i alteracions de la funció renal, incloent-hi insuficiència renal quan l'aliskirèn s'utilitza en combinació amb IECA o ARAII, especialment en pacients diabètics o amb alteració de la funció renal. No es pot excloure aquest risc per a altres pacients.

Com a conseqüència, s'han introduït noves restriccions d'ús d'aliskirèn:

- L'ús d'aliskirèn en combinació amb IECA o ARAII està contraindicat en pacients diabètics i en aquells que presenten insuficiència renal moderada o greu.
- No se'n recomana l'ús en combinació amb IECA o ARAII per a la resta de pacients.

Isabel Rosich Martí
Unitat de Farmàcia
SAP Alt Penedès - Garraf - Baix Llobregat Nord

Alejandro Allepuz Palau
Unitat de Qualitat Assistencial
SAP Alt Penedès - Garraf - Baix Llobregat Nord

RECOMANACIONS de revisió i actuacions que cal fer en els pacients amb prescripció d'aliskirèn segons criteris de SEGURETAT

1. Pacients hipertensos amb diagnòstic de DM i/o insuficiència renal moderada o greu i prescripció d'aliskirèn simultània amb un IECA i/o ARAII: RETIRAR ALISKIRÈN.
2. Per a la resta de pacients amb prescripció d'aliskirèn simultània amb un IECA i/o ARAII: es recomana RETIRAR ALISKIRÈN.
3. Pacients hipertensos amb diagnòstic de DM i prescripció d'aliskirèn NO combinat: REVISAR la idoneïtat del tractament tenint en compte la situació clínica del pacient i els possibles efectes adversos.
4. Pacients amb diagnòstic d'HTA i prescripció d'aliskirèn: REVISAR la idoneïtat del tractament tenint en compte la situació clínica del pacient i els possibles efectes adversos.
5. Pacients amb prescripció d'aliskirèn sense diagnòstic d'HTA: REGISTRAR els diagnòstics i REVISAR la idoneïtat del tractament.

Bibliografia

1. Informe CANM. *Aliskirèn*. Núm. 17, desembre de 2008. <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/aliskiren.htm>
2. Informe CANM. *Aliskirèn/hidroclorotiazida*. Núm. 3, març de 2011. <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/aliskiren_HCTZ.htm>
3. Nota de seguretat de l'AEMPS: *Aliskireno conclusiones de la revaluación del balance beneficio/riesgo* (febrer de 2012) <www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_03-2012.pdf>

Anàlisi de la situació a l'Alt Penedès i el Garraf

A l'Alt Penedès i al Garraf, hem passat de 397 pacients el gener del 2012 a 192 pacients en tractament amb aliskirèn el març, 32 dels quals (16,7 %) no tenen registrat un diagnòstic d'hipertensió arterial [indicació per a la qual s'ha aprovat aquest medicament; el gener eren 51 pacients (12,8 %)]. Dels pacients en tractament amb aliskirèn:

- 132 porten aliskirèn NO combinat sense incloure a la prescripció activa un IECA o un ARAII (28 diabètics i 104 hipertensos).

- 70 tenen prescrit aliskirèn en combinació amb un ARAII i/o un IECA (21 pacients diabètics i 49 amb hipertensió), als quals està CONTRAINDICAT O NO RECOMANAT el tractament combinat.

Anàlisi de la prescripció d'aliskirèn: evolució gener-març del 2012

EAP	Pacients amb aliskirèn		DIABÈTICS: Aliskirèn NO combinat amb ARAII i/o IECA		DIABÈTICS: Aliskirèn* + ARAII i/o IECA		No DIABÈTICS: Aliskirèn NO combinat amb ARAII i/o IECA		No DIABÈTICS: Aliskirèn* + ARAII i/o IECA	
	Gener	Març	Gener	Març	Gener	Març	Gener	Març	Gener	Març
EAP 1	16	11	3	1	6	3	3	5	3	2
EAP 2	70	19	11	2	19	2	26	7	14	8
EAP 3	23	13	5	4	4	0	7	7	6	2
EAP 4	38	26	8	6	5	1	7	8	8	11
EAP 5	83	53	11	6	24	8	20	31	20	18
EAP 6	18	5	4	0	6	2	4	3	2	0
EAP 7	71	49	14	9	8	3	33	32	8	5
EAP 8	42	9	3	0	11	1	11	6	16	2
EAP 9	36	7	5	0	6	1	11	5	12	1
Total	397	192	64	28	89	21	122	104	89	49

Pacients als quals s'ha de revisar el tractament en la pròxima consulta mèdica, se'ls HA DE RETIRAR el tractament amb aliskirèn i s'ha d'utilitzar una altra alternativa terapèutica diferent de l'aliskirèn.

S'aconsella individualitzar el tractament i valorar l'associació d'un diürètic si la funció renal ho permet, modificar la dosi dels antihipertensius que ja està prenent el pacient o bé un antagonista del calci.

Annex 5. Carta genèrica d'informació al pacient sobre alertes de seguretat

Institut Català de la Salut
Servei d'Atenció Primària
Alt Penedès - Garraf - Baix Llobregat Nord

Benvolgut, Benvolguda,

L'Agència Espanyola del Medicament (AEM) ha avaluat recentment els riscos associats a alguns medicaments que vostè està prenent.

Per aquest motiu, el seu metge/essa de família, tenint en compte el seu historial clínic i farmacològic, ha revisat la idoneïtat dels medicaments que vostè té prescrits, les dosi i les pautes.

Com a resultat de la revisió, en el seu pla de medicació consta/en l'alerta/alertes de seguretat següents:

- ☐ CILOSTAZOL (1)
- ☐ CITALOPRAM o ESCITALOPRAM (2)
- ☐ AINE:(3) coxibs (celecoxib, etoricoxib), diclofenac, aceclofenac
- ☐ RALENAT D'ESTRONCI (4)
- ☐ TRIMETAZIDINA (5)
- ☐ RALOXIFÈ I BAZEDOXIFÈ (6) (fitxa tècnica)
- ☐ AGOMELATINA (7)
- ☐ ALISKIRÈN (8)

Aquests medicaments tenen associats riscos:

- ☐ CARDIOVASCULARS i hemorràgics.(1)
- ☐ CARDIOVASCULARS, els quals provoquen alteració en l'electrocardiograma (risc més alt si s'administra conjuntament amb antiarrítmics, antipsicòtics, antidepressius tricíclics...).(2)
- ☐ Increment del risc d'esdeveniments CARDIOVASCULARS.(3)
- ☐ CARDIOVASCULARS (risc d'infart de miocardi), TROMBOSI VENOSA i tromboembolisme pulmonar, sobretot en persones grans i amb antecedents, així com reaccions al·lèrgiques.(4)
- ☐ Reaccions adverses NEUROLÒGIQUES (tremolor, Parkinson, cames inquietes, inestabilitat a la marxa).(5)

- ☐ TROMBOSI VENOSA i tromboembolisme pulmonar, sobretot en persones amb antecedents.[6]
- ☐ HEPÀTICS (insuficiència hepàtica). Es contraindica l'ús en pacients amb valors de transaminases elevats. No s'ha d'utilitzar en pacients de 75 anys o més.[7]
- ☐ ICTUS, COMPLICACIONS RENALS HIPERPOTASSÈMIA, HIPOTENSIÓ.[8]

El seu metge/essa de família li facilitarà la nota de seguretat que ens ha fet arribar l'AEM o bé la fitxa tècnica, alhora que li comunicarà el canvi més adequat per a la seva seguretat tenint en compte el seu historial clínic.

Li recordem que és molt important no automedicar-se amb aquests medicaments.

Atentament,
Metge/metgessa
Equip d'Atenció Primària

Isabel Rosich Martí
Unitat de Farmàcia
SAP Alt Penedès - Garraf - Baix Llobregat Nord

Alejandro Allepuz Palau
Unitat de Qualitat Assistencial
SAP Alt Penedès - Garraf - Baix Llobregat Nord

Annex 6. Carta d'informació al pacient sobre els riscos dels AINE

Institut Català de la Salut
Servei d'Atenció Primària
Alt Penedès - Garraf - Baix Llobregat Nord

Benvolgut, Benvolguda,

L'Agència Espanyola del Medicament (AEM) ha avaluat recentment els riscos associats a alguns medicaments que vostè està prenent, concretament els ANTIINFLAMATORIS, que pren per al dolor i la inflamació.

El seu metge/metgessa de família, tenint en compte el seu historial clínic i farmacològic, ha revisat la idoneïtat d'aquests medicaments que vostè té prescrits, les dosis i les pautes, ja que tenen molts efectes secundaris i riscos com:

- augment de la pressió arterial,
- retenció de líquids, fet que pot empitjorar una insuficiència cardíaca,
- augment del risc de patir insuficiència renal,
- augment del risc de patir un infart de miocardi o un ictus,
- augment del risc de patir úlcera amb sagnat digestiu.

Són medicaments que s'haurien de prendre el mínim temps possible i a la menor dosi efectiva possible.

Per aquest motiu, el seu metge/metgessa de família li comunicarà el canvi més adequat per a la seva seguretat tenint en compte el seu historial clínic.

Si ho desitja, li facilitarà la nota de seguretat que ens ha fet arribar l'AEM.

Li recordem que és molt important NO automedicar-se amb aquests medicaments.

Atentament,
Metge/Metgessa
Equip d'Atenció Primària

Annex 7. Informe dels riscos dels AINE 2013

AINE I SEGURETAT CARDIOVASCULAR: RECOMANACIONS
Març de 2013

Els antiinflamatoris no esteroidals (AINE) són un dels grups de fàrmacs de consum més alt que, sumats a la iatrogènia elevada (cardiovascular, gastrointestinal, renal…), que molts pacients amb aquest tractament són polimedicats i a l'edat avançada, poden comportar l'aparició de molts efectes adversos amb un gran impacte sanitari i social.

En relació amb els efectes adversos cardiovasculars dels AINE, se'n coneixen alguns des de fa temps, com l'augment de la pressió arterial i la retenció hídrica que empitjora la insuficiència cardíaca. Tots aquests problemes venen agreujats per la nefrotoxicitat dels AINE i per les interaccions potencialment perjudicials des del punt de vista cardiovascular. Els AINE interaccionen amb la majoria d'antihipertensius i en redueixen els efectes hipotensors.

La seguretat cardiovascular dels AINE s'ha revisat recentment. Així doncs, el passat mes d'octubre, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM) va informar dels resultats de la revisió sobre la seguretat cardiovascular dels AINE clàssics.[1] La seguretat cardiovascular dels AINE ja s'havia revisat a la Unió Europea l'any 2006 i l'AEM va emetre dos comunicats[2,3] sobre els riscos dels coxibs i AINE tradicionals. Tot i que la relació entre benefici i risc es va considerar favorable, se'ls va atribuir un augment potencial de risc cardiovascular aterotrombòtic.

El Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA ha finalitzat la revisió d'estudis recents: metaanàlisis d'assaigs clínics, estudis observacionals i del projecte independent Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Project (SOS).

Resultats principals:

- **Naproxèn.** S'ha associat a menys risc cardiovascular de tipus aterotrombòtic respecte de la resta d'AINE, i amb un risc gastrointestinal més elevat que el diclofenac i l'ibuprofèn.
- **Ibuprofèn.** Els resultats globals mostren un lleuger augment de risc cardiovascular comparat amb el naproxèn, però inferior que el del diclofenac i el dels coxibs.
- **Diclofenac.** Tindria un risc cardiovascular més elevat comparat amb altres AINE clàssics. El seu risc és similar al dels coxibs, però continua en procés d'avaluació.

- Per a altres AINE clàssics, no hi ha prou informació disponible per poder descartar o confirmar un augment de risc cardiovascular associat al seu ús.
- Es conclou que el balanç entre benefici i risc dels AINE clàssics es manté favorable en les condicions d'ús autoritzades, i es recomana als professionals sanitaris emprar-los a les dosis més baixes possibles i durant el mínim temps, així com individualitzar el tractament segons el risc cardiovascular i gastrointestinal del pacient.
- Respecte dels coxibs,[3] les dades continuen indicant un risc aterotrombòtic més alt (principalment, infart de miocardi, incloent-hi ictus i problemes vasculars arterials perifèrics en algun estudi) en comparació amb pacients no tractats. Aquest risc pot suposar, per a la majoria de pacients, uns tres casos extra d'episodis aterotrombòtics per cada mil pacients que reben tractament en un any. Per a la població de pacients amb antecedents de malaltia cardiovascular, encara que en termes relatius el risc és similar, en termes absoluts el risc és més alt.

Cardiopatia isquèmica-AINE. Els pacients amb infart agut de miocardi tenen un risc més alt d'infart recurrent i mort. El risc de mort va ser més alt amb dosis més altes, i els efectes nocius són evidents a curt i a llarg termini.

Insuficiència cardíaca-AINE. Tenen un risc més alt d'hospitalització per ICC que els no usuaris d'AINE.

Insuficiència renal-AINE. Es recomana evitar la triple teràpia AINE + IECA o ARAII + diürètic a causa de l'increment de risc d'insuficiència renal aguda.

Recomanacions d'ús i anàlisi de situació (*vegeu la taula 1*)

Tot i la literatura existent sobre els efectes adversos cardiovasculars, i fins i tot sobre el seu impacte en la morbimortalitat, la realitat en el medi ambulatori és que els AINE se segueixen prescrivint freqüentment i, sobretot, en pacients amb risc cardiovascular elevat: diabètics, hipertensos, pacients que reben antiagregació, etc.

A la taula 1, es descriu el grau d'exposició als AINE en el nostre àmbit i la prescripció segons la patologia cardiovascular.

D'acord amb les dades de prescripció activa, 10.832 pacients tenen prescrit un AINE, dada que representa un 4,72 % respecte del total de població i un 13,25 % respecte del total de pacients de més de 65 anys. La majoria de tractaments estan prescrits de forma indefinida, i la prescripció «si cal» només és d'un 25,43 %. Seria recomanable revisar i reduir al màxim les prescripcions indefinides amb l'objectiu de limitar l'exposició poblacional als AINE.

Observem que un 43 % dels pacients tenen registrat el diagnòstic d'hipertensió, un 4,31 % presenten història prèvia o activa de patologia cardiovascular, un 1,61 % tenen un diagnòstic d'AVC isquèmic, un 1,621 % estan diagnosticats d'insuficiència renal, un 1,961 % tenen diagnòstic d'ICC i un 2,261 % presenten valvulopaties. El perfil de prescripció a l'e-CAP dels diferents AINE es descriu en la taula 2. Observem que és possible optimitzar la teràpia en els pacients del nostre àmbit intentant minimitzar els riscos CV i millorant la selecció seguint les recomanacions:

REVISIÓ DE LA IDONEÏTAT I SEGURETAT

- Revisar la necessitat valorant la **relació benefici-risc individual** de cada pacient.
- Valorar la retirada del fàrmac i valorar-ne la substitució per un analgèsic. Considerar, abans de prescriure un AINE, si és realment necessari. Valorar primer la prescripció d'un analgèsic.
- Individualitzar el tractament segons el **risc cardiovascular i gastrointestinal.**
- Valorar les **interaccions: evitar la triple teràpia** AINE + IECA o ARAII + diürètic, per l'**increment de risc d'insuficiència renal aguda.**
- Valorar la necessitat de gastroprotecció.

REVISIÓ DE LA SELECCIÓ

- Seleccionar els AINE amb millor perfil de seguretat. **Els de menor risc trombòtic són: naproxèn (màxim 1.000 mg per dia o menys) o ibuprofèn (màxim 1.200 mg per dia o menys).**
- **Si hi ha risc CV, s'ha d'evitar** el **diclofenac i coxibs** (especialment etoricoxib per la seva relació amb crisis hipertensives).

REVISIÓ DE LA DURADA I DOSI

- Revisar i **reduir els tractaments amb AINE crònics, de durada indefinida.**
- **Prioritzar la prescripcio "si cal"**, reduint al màxim el nombre d'envasos.
- Utilitzar les **dosis més baixes possibles**, durant el **mínim temps possible.**
- En alguns pacients, pot ser útil una dosi analgèsica d'ibuprofèn: 400 mg/12-8 h.

INFORMACIÓ AL PACIENT

- **Informar dels riscos** del consum d'AINE AL PACIENT.
- **Investigar l'automedicació amb AINE** sobretot en els pacients amb més risc.

Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de medicamentos 2012/15, 22/10/2012: *seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados.*
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de medicamentos 2006/07, 27/09/2006. *Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas.*
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de medicamentos 2006/10, 26/10/2006. *Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y AINE tradicionales.*

Isabel Rosich Martí
Unitat de Farmàcia
SAP Alt Penedès - Garraf - Baix Llobregat Nord

Alejandro Allepuz Palau
Unitat de Qualitat Assistencial
SAP Alt Penedès - Garraf - Baix Llobregat Nord

Taula 1. Anàlisi de situació: grau d'exposició a AINE per EAP i prescripció segons patologia cordiovascular

PRESCRIPCIÓ D'AINE	EAP 1	EAP 2	EAP 3	EAP 4	EAP 5	EAP 6	EAP 7	EAP 8	TOTAL
TOTAL DE PACIENTS	811	1.487	2.421	1.183	781	1.410	1.237	1.508	**10.838**
(%)	-3,36%	-4,22%	-7,77%	-5,39%	-3,29%	-3,21%	-4,96%	-6,14%	**-4,72%**
PACIENTS > 65	*367*	*488*	*1.275*	*483*	*377*	*596*	*535*	*668*	***4.789***
(%)	*-9,55%*	*-11,35%*	*-22,66%*	*-13,02%*	*-9,44%*	*-9,49%*	*-14,35%*	*-14,32%*	***-13,25%***
% "SI CAL"	***17,63%***	***36,58%***	***20,32%***	***31,45%***	***34,19%***	***18,16%***	***18,59%***	***29,97%***	***25,43%***
NRE. DE PACIENTS AMB PRESCRIPCIÓ D'AINE SEGONS LA PATOLOGIA CV									
HTA	*378*	*584*	*1.211*	*533*	*358*	*512*	*469*	*615*	***4.660***
ICC	*12*	*20*	*59*	*20*	*29*	*29*	*12*	*30*	***211***
Cardiopatia isquèmica	*27*	*53*	*127*	*48*	*36*	*62*	*44*	*70*	***467***
AVC isquèmic	*6*	*26*	*48*	*21*	*12*	*27*	*9*	*26*	***175***
Insuf. renal crònica	*10*	*14*	*66*	*12*	*15*	*13*	*15*	*31*	***176***
Valvulopaties	*11*	*29*	*65*	*37*	*13*	*33*	*18*	*39*	***245***

Taula 2. Nombre de pacients amb prescripció activa a l'e-CAP d'AINE i segons el principi actiu

PRINCIPI ACTIU	EAP 1	EAP 2	EAP 3	EAP 4	EAP 5	EAP 6	EAP 7	EAP 8	TOTAL
IBUPROFÈN	**384**	**808**	**1174**	**614**	**458**	**743**	**689**	**812**	**5.682**
DICLOFENAC	**136**	**144**	**403**	**131**	**106**	**170**	**148**	**179**	**1.417**
NAPROXÈN	**101**	**223**	**228**	**162**	**89**	**200**	**99**	**192**	**1.294**
DEXKETOPROFÈN, trometamol	39	73	**160**	59	25	**102**	64	**95**	**617**
ETORICOXIB	28	59	**142**	57	18	**92**	54	**86**	**536**
CELECOXIB	35	56	**158**	54	22	50	**71**	**92**	**538**
ACECLOFENAC	34	30	120	56	70	89	53	52	504
INDOMETACINA	33	25	71	41	21	41	24	25	281
NAPROXÈN + ESOMEPRAZOLE	3	**37**	**36**	1	3	6	12	12	110
MELOXICAM	7	10	32	12	7	7	13	11	**99**
NABUMETONA	5	12	3	3	3	5	13	13	57
LORNOXICAM	7	14	1	2	3	5	13	11	56
DICLOFENAC + MISOPROSTOL	1	8	7	1	2	2	3	10	34
DEXIBUPROFÈN	2	5	3	3		7	3	4	27
FENILBUTAZONA	1	2	3	1	1	3		2	13
KETOPROFÈN	1		7			2	2	3	15
PIROXICAM	1	1	1	1		4	3		11
DEXKETOPROFÈN		2	3					2	7
ÀCID MEFENÀMIC	1					1			2
TENOXICAM			1						1

Annex 8. Informe dels riscos dels AINE 2014

AINE I SEGURETAT CARDIOVASCULAR: RECOMANACIONS
Març de 2014

Els antiinflamatoris no esteroidals (AINE) són un dels grups de fàrmacs de consum més gran que, sumats a la iatrogènia elevada (cardiovascular, gastrointestinal, renal…), que molts pacients amb aquest tractament són polimedicats i a l'edat avançada, pot comportar l'aparició de molts efectes adversos amb un gran impacte sanitari i social.

En relació amb els efectes adversos cardiovasculars dels AINE, se'n coneixen alguns des de fa temps, com l'augment de la pressió arterial i la retenció hídrica que empitjora la insuficiència cardíaca. Tots aquests problemes venen agreujats per la nefrotoxicitat dels AINE i per les interaccions potencialment perjudicials des del punt de vista cardiovascular. Els AINE interaccionen amb la majoria d'antihipertensius i en redueixen els efectes hipotensors.

La seguretat cardiovascular dels AINE l'ha revisada l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM). L'AEM va informar dels resultats de la revisió sobre la seguretat cardiovascular dels AINE clàssics.[1] La seguretat cardiovascular dels AINE ja s'havia revisat a la Unió Europea l'any 2006 i l'AEM va emetre dos comunicats[2,3] sobre els riscos dels coxibs i AINE tradicionals. Tot i que la relació benefici-risc es va considerar favorable, se'ls va atribuir un augment potencial de risc cardiovascular aterotrombòtic. El Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA ha finalitzat la revisió d'estudis recents: metaanàlisis d'assaigs clínics, estudis observacionals i del projecte independent Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Project (SOS).

L'últim any, l'AEM ha emès una nova nota informativa sobre els riscos cardiovasculars del diclofenac,[4] en què es conclou que el diclofenac presenta riscos similars als coxibs, especialment quan s'utilitza a dosis altes (150 mg) o quan s'utilitza a llarg termini.

Resultats principals:

- **Naproxèn.** S'ha associat a menys risc cardiovascular de tipus aterotrombòtic respecte de la resta d'AINE, i amb un risc gastrointestinal més elevat que el diclofenac i l'ibuprofèn.
- **Ibuprofèn.** Els resultats globals mostren un lleuger augment de risc cardiovascular comparat amb el naproxèn, però inferior que el del diclofenac i el dels coxibs.

- Diclofenac. Tindria un risc cardiovascular més elevat comparat amb altres AINE clàssics, similar al dels coxibs.[4]
- Per a altres AINE clàssics, no hi ha prou informació disponible per poder descartar o confirmar un augment de risc cardiovascular associat al seu ús.
- Es conclou que el balanç entre el benefici i el risc dels AINE clàssics es manté favorable en les condicions d'ús autoritzades, i es recomana als professionals sanitaris emprar-los a les dosis més baixes possibles i durant el mínim temps, així com individualitzar el tractament segons el risc cardiovascular i gastrointestinal del pacient.
- Respecte dels coxibs,[3] les dades continuen indicant un risc aterotrombòtic més alt (principalment infart de miocardi, i incloent-hi ictus i problemes vasculars arterials perifèrics en algun estudi) en comparació amb pacients no tractats.

Cardiopatia isquèmica-AINE. Els pacients amb infart agut de miocardi tenen un risc més alt d'infart recurrent i mort. El risc de mort va ser més alt amb dosis més altes, i els efectes nocius són evidents a curt i a llarg termini.

Insuficiència cardíaca-AINE. Tenen risc més alt d'hospitalització per ICC que els no usuaris d'AINE.

Insuficiència renal-AINE. Es recomana evitar la triple teràpia AINE + IECA o ARAII + diürètic, per l'increment del risc d'insuficiència renal aguda.

Recomanacions en l'ús dels AINE

Tot i la literatura existent sobre els efectes adversos cardiovasculars, gastrointestinals i fins i tot del seu impacte en la morbimortalitat, la realitat en el medi ambulatori és que els AINE se segueixen prescrivint freqüentment i, sobretot, en pacients amb risc cardiovascular elevat: diabètics, hipertensos, pacients que reben antiagregació, etc.

Al final del document es fa una anàlisi de la situació al nostre àmbit (*vegeu la taula 1*, que reflecteix l'exposició poblacional i la selecció d'AINE, i *el gràfic 1*, que mostra la reducció de la utilització d'AINE, segons els grups de pacients, després de la intervenció portada a terme l'any 2013).

Podem afirmar que és possible continuar optimitzant la teràpia amb AINE, en els pacients del nostre àmbit, intentar minimitzar-ne els riscos i millorar la selecció seguint les recomanacions:

1. Utilitzar els AINE —quan es requereixi un fàrmac— en patologies on hi hagi un important component inflamatori (dismenorrea, dolor ossi, metàstasi, artritis, gota…) i tractar el dolor amb analgèsics on aquest component no sigui

rellevant (artrosi, cefalees, distensions musculars, esquinços, tendinitis, colze de tennista…), seguint l'escala analgèsica de l'OMS.

2. Utilitzar la mínima dosi eficaç i durant el mínim temps possible, evitant, en la mesura que sigui possible, la cronificació del tractament.
3. En ancians, pautar inicialment la meitat de la dosi estàndard i escalar la dosi només en cas de necessitat. La toxicitat dels AINE és dosidependent.
4. Amb relació al punt anterior, es recomana utilitzar dosis estàndard baixes d'AINE.
   Per exemple: naproxèn ≤ 1.000 mg/dia i ibuprofèn ≤ 1.200 mg/dia.
5. Avaluar el risc de toxicitat gastrointestinal del pacient de forma individual i seleccionar el fàrmac adequat. En aquest sentit, l'ibuprofèn, el diclofenac i el celecoxib són els menys gastrolesius; el naproxèn té una gastrolesivitat intermèdia, i el ketoprofèn (i el seu isòmer dexketoprofèn), el keterolac i el meloxicam són els més gastrolesius.
6. Associar, només quan el risc ho faci imprescindible, un protector gàstric (omeprazole 20 mg/dia és el tractament estàndard, administrat en dejú al matí).
7. Avaluar el risc cardiovascular del pacient i fer la selecció actuant en conseqüència.
   Evitar, si és possible, fàrmacs com el diclofenac, coxibs, indometacina i meloxicam, l'ús dels quals s'associa a un risc cardiovascular més alt que el naproxèn.
   Els pacients amb patologia cardiovascular greu, com ara insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica, malaltia arterial perifèrica o malaltia cerebrovascular, han d'evitar utilitzar els AINE.
   Els pacients amb certs factors de risc cardiovascular (com ara hipertensió arterial, hipercolesterolèmia, diabetis o tabaquisme), només han d'utilitzar els AINE després d'una consideració acurada entre els beneficis i riscos.
8. Valorar la possibilitat d'administrar el fàrmac per via tòpica, abans que per una altra via, ja que s'ha observat que l'eficàcia és similar, i es disminueixen els efectes adversos.
9. Tenir en compte les nombroses interaccions dels AINE —algunes de clínicament rellevants— amb fàrmacs com antihipertensius (IECA / ARAII i diürètics) corticoides, cumarines, antidepressius ISRS o liti. Evitar la triple teràpia AINE + IECA o ARAII + diürètic, per l'increment de risc d'insuficiència renal aguda. Es recomana revisar les duplicitats d'AINE.
10. Es recomana als professionals revisar els pacients i valorar periòdicament la necessitat de seguir prenent l'AINE (semestralment).

Esquema seqüencial:

REVISIÓ DE LA IDONEÏTAT I SEGURETAT

- Revisar periòdicament la necessitat valorant la **relació benefici-risc individual** de cada pacient.
- Valorar la retirada del fàrmac i valorar-ne la substitució per un analgèsic. Considerar, abans de prescriure un AINE, si és realment necessari. Valorar primer la prescripció d'un analgèsic.
- Individualitzar el tractament segons el **risc cardiovascular i gastrointestinal.**
- Valorar les **interaccions: evitar la triple teràpia** AINE + IECA o ARAII + diürètic, per l'**increment de risc insuficiència renal aguda.**
- Valorar la necessitat de gastroprotecció individualment.

REVISIÓ DE LA SELECCIÓ

- Seleccionar els AINE, quan siguin necessaris, amb millor perfil de seguretat. **Els de risc trombòtic més baix són: naproxèn (màxim 1.000 mg per dia o menys) o ibuprofèn (màxim 1.200 mg per dia o menys).**
- **Si hi ha risc CV evitar** el **diclofenac i coxibs** (especialment etoricoxib per la seva relació amb crisis hipertensives).
- **Si hi ha risc gastrointestinal**, l'ibuprofèn, el diclofenac i el celecoxib són els menys gastrolesius.

REVISIÓ DE LA DURADA I DOSI

- **Evitar la cronificació.** Revisar i reduir els tractaments amb AINE crònics, de durada indefinida.
- En pacients seleccionats, prioritzar la **prescripció "si cal"**, reduint al màxim el nombre d'envasos per període.
- Utilitzar les **dosis més baixes possibles, durant el mínim temps possible.**
- En alguns pacients, **pot ser útil una dosi analgèsica d'ibuprofèn: 400 mg/12-8 h.**

INFORMACIÓ AL PACIENT

- **Informar dels riscos** del consum d'AINE.
- **Investigar l'automedicació amb AINE** sobretot en els pacients amb més risc.

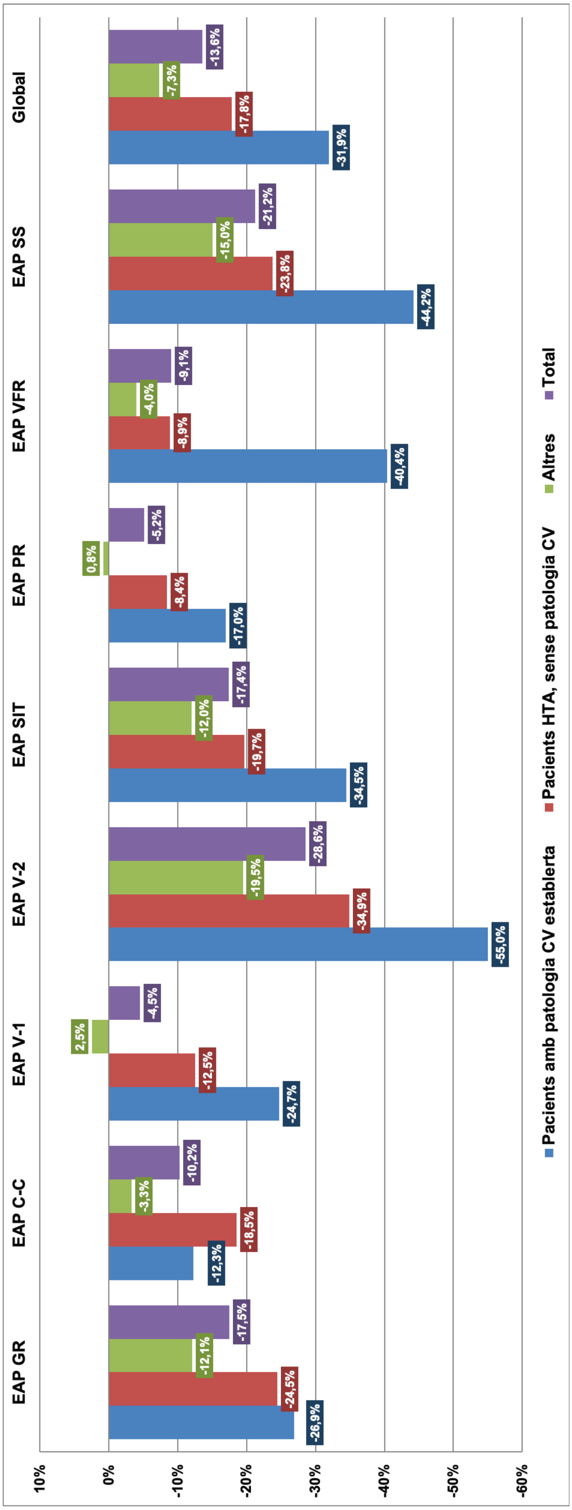
Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de medicamentos 2012/15, 22/10/ 2012: *Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados.*
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de medicamentos 2006/07, 27/09/ 2006. *Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas.*

3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2006/10, 26/10/ 2006. *Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y AINE tradicionales*.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2013/16, 17/06/2013. *Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso.*

Isabel Rosich Martí
Unitat de Farmàcia
SAP Alt Penedès - Garraf - Baix Llobregat Nord

PRINCIPI ACTIU	EAP CUBELLES-CUNIT	EAP GARRAF RURAL	EAP PENEDÈS RURAL	EAP SANT SADURNÍ	EAP SITGES	EAP VILAFRANCA	EAP VILANOVA 1	EAP VILANOVA 2	TOTAL GENERAL
IBUPROFÈN	347	647	1.120	478	347	679	674	537	4.829
NAPROXÈN SÒDIC	93	211	269	155	129	203	111	141	1.312
DICLOFENAC SÒDIC	128	125	308	89	81	109	120	113	1.073
DEXKETOPROFÈN, TROMETAMOL	46	68	167	65	18	74	68	79	585
CELECOXIB	23	56	106	31	9	31	62	44	362
ETORICOXIB	16	40	110	29	8	52	34	69	358
ACECLOFENAC	24	21	81	38	29	63	45	23	324
INDOMETACINA	18	28	70	33	17	41	32	21	260
MELOXICAM	8	4	18	7	3	11	7	6	64
NAPROXÈN + ESOMEPRAZOLE	3	6	26	4	1	7	7	8	62
LORNOXICAM	11	8	4			2	10	7	42
DEXIBUPROFÈN	1	1	4	2		4		24	36
NABUMETONA	5	6	3	1	2	1	6	4	28
PIROXICAM	1	4				2	3		10
FENILBUTAZONA	2	2	3	1	1	1	1	1	12
KETOPROFÈN	1		5			1	1		8
ÀCID MEFENÀMIC			2			1			3
TENOXICAM	1		1						2
Nombre de pacients total	**728**	**1.227**	**2.297**	**933**	**645**	**1.282**	**1.181**	**1.077**	**9.370**
Nombre de pacients amb AINE recomanats	**568**	**983**	**1.697**	**722**	**557**	**991**	**905**	**791**	**7.214**
Percentatge de pacients amb AINE recomanats	**78,02%**	**80,11%**	**73,88%**	**77,38%**	**86,36%**	**77,30%**	**76,63%**	**73,44%**	**76,99%**
Població	**24.118**	**35.249**	**31.142**	**21.948**	**23.722**	**43.917**	**24.935**	**24.549**	**229.580**
Percentatge d'exposició poblacional	**3,02%**	**3,48%**	**7,38%**	**4,25%**	**2,72%**	**2,92%**	**4,74%**	**4,39%**	**4,08%**
CIP amb prescripció "si cal"	**155**	**530**	**797**	**294**	**272**	**242**	**240**	**281**	**2.811**


EAP GR
EAP C-C
EAP V-1
EAP V-2
EAP SIT
EAP PR
EAP VFR
EAP SS
Global
10%
0%
-10%
-20%
-30%
-40%
-50%
-60%
-26,9%
-24,5%
-12,1%
-17,5%
-12,3%
-18,5%
-3,3%
-10,2%
-24,7%
-12,5%
2,5%
-4,5%
-55,0%
-34,9%
-19,5%
-28,6%
-34,5%
-19,7%
-12,0%
-17,4%
-17,0%
-8,4%
0,8%
-5,2%
-40,4%
-8,9%
-4,0%
-9,1%
-44,2%
-23,8%
-15,0%
-21,2%
-31,9%
-17,8%
-7,3%
-13,6%
Pacients amb patologia CV establerta
Pacients HTA, sense patologia CV
Altres
Total

Annex 9. Informe dels riscos dels AINE. 2015

AINE I SEGURETAT CARDIOVASCULAR: RECOMANACIONS
Març de 2015

Els antiinflamatoris no esteroidals (AINE) són un dels grups de fàrmacs de consum més gran que, sumats a la iatrogènia elevada (cardiovascular, gastrointestinal, renal...), que molts pacients amb aquest tractament són polimedicats i a l'edat avançada, pot comportar l'aparició de molts efectes adversos amb un gran impacte sanitari i social.

En relació amb els efectes adversos cardiovasculars dels AINE, se'n coneixen alguns des de fa temps, com l'augment de la pressió arterial i la retenció hídrica que empitjora la insuficiència cardíaca. Tots aquests problemes venen agreujats per la nefrotoxicitat dels AINE i per les interaccions potencialment perjudicials des del punt de vista cardiovascular. Els AINE interaccionen amb la majoria d'antihipertensius i en redueixen els efectes hipotensors.

La seguretat cardiovascular dels AINE l'ha revisada l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEM). L'AEM va informar dels resultats de la revisió sobre la seguretat cardiovascular dels AINE clàssics.[1] La seguretat cardiovascular dels AINE ja s'havia revisat a la Unió Europea l'any 2006 i l'AEM va emetre dos comunicats[2,3] sobre els riscos dels coxibs i AINE tradicionals.

Els últims dos anys, l'AEM ha emès notes informatives sobre els riscos cardiovasculars del diclofenac[4] i aceclofenac[5] i recentment sobre el risc CV de dosis altes d'ibuprofèn[6] i dexketoprofèn.[6] El diclofenac presenta riscos similars als coxibs, especialment quan s'utilitza en dosis altes (150 mg) o quan s'utilitza a llarg termini. Respecte de l'aceclofenac, que es metabolitza en diclofenac, s'ha posat de manifest que té perfil similar al diclofenac.

Resultats principals:

- Naproxèn. S'ha associat a menys risc cardiovascular de tipus aterotrombòtic respecte de la resta d'AINE, i amb un risc gastrointestinal més elevat que el diclofenac i l'ibuprofèn.
- Ibuprofèn. Els resultats globals mostren un lleuger augment de risc cardiovascular comparat amb el naproxèn, però inferior que el del diclofenac i el dels coxibs.

- L'ibuprofèn a dosis altes de 2.400 mg i el dexibuprofèn a dosis > 1200 mg tenen risc CV. Es recomana no superar la dosi de 1.200 mg/dia d'ibuprofèn.
- El diclofenac i l'aceclofenac tenen un risc cardiovascular més elevat comparat amb altres AINE clàssics, similar al dels coxibs.[4,5]
- Per a altres AINE clàssics, la informació disponible és insuficient per poder descartar o confirmar un augment de risc cardiovascular associat al seu ús.
- Es conclou que el balanç entre el benefici i risc dels AINE clàssics es manté favorable en les condicions d'ús autoritzades i es recomana als professionals sanitaris emprar-los a les dosis més baixes possibles i durant el mínim temps, així com individualitzar el tractament segons el risc cardiovascular i gastrointestinal del pacient.
- Respecte dels coxibs,[3] les dades continuen indicant un risc aterotrombòtic més alt (principalment infart de miocardi, i incloent-hi ictus i problemes vasculars arterials perifèrics en algun estudi) en comparació amb pacients no tractats.

Cardiopatia isquèmica-AINE. Els pacients amb infart agut de miocardi tenen un risc més alt d'infart recurrent i mort. El risc de mort va ser més alt amb dosis més altes, i els efectes nocius són evidents a curt i a llarg termini.

Insuficiència cardíaca-AINE. Tenen un risc més alt d'hospitalització per ICC que els no usuaris d'AINE.

Insuficiència renal-AINE. Es recomana evitar la triple teràpia AINE + IECA o ARAII + diürètic, per l'increment de risc d'insuficiència renal aguda.

Anàlisi de la situació al nostre àmbit

L'anàlisi de la situació es descriu a la taula 1, que reflecteix la selecció d'AINE, la prescripció «si cal» i l'exposició poblacional.

A la figura 1 podem veure la reducció de la utilització d'AINE després de la intervenció portada a terme els anys 2013 i 2014.

Després de la revisió anual (2013 i 2014) dels pacients en tractament amb prescripció d'un AINE, els resultats són:

1. La variació en el percentatge d'exposició a AINE en el grup de pacients amb patologia CV establerta va ser d'un

   −42,8 % (−456 pacients)

2. La variació en el percentatge d'exposició a AINE en el grup de pacients hipertensos sense patologia CV establerta va ser d'un

   −28,8 % (−1.132 pacients)

3. La variació en el percentatge d'exposició a AINE en el grup de tots els altres pacients va ser d'un

−11,2 % (−655 pacients)

3. La variació global de la utilització d'AINE per EAP, després de la intervenció portada a terme els anys 2013 i 2014, **va ser**

variació global −20,7 % (−2.243 pacients)

Hem aconseguit reduir l'exposició a AINE en els grups de pacients amb més risc CV.

Es recomana revisar la prescripció periòdicament per continuar minimitzant els riscos als pacients.

Recomanacions en la utilització dels AINE

La revisió dels pacients en tractament amb AINE, amb valoració individual del dolor, és una bona eina de *seguretat* i *adequació*. És possible continuar optimitzant la teràpia amb AINE en els pacients del nostre àmbit intentant reduir els riscos i millorant la selecció seguint les recomanacions.

Esquema seqüencial:

REVISIÓ DE LA IDONEÏTAT I SEGURETAT

- Revisar periòdicament la necessitat valorant la **relació benefici-risc individual** de cada pacient.
- Valorar la retirada del fàrmac i valorar-ne la substitució per un analgèsic. Considerar, abans de prescriure un AINE, si és realment necessari. Valorar primer la prescripció d'un analgèsic.
- Individualitzar el tractament segons el **risc cardiovascular i gastrointestinal.**
- Valorar les **interaccions: evitar la triple teràpia** AINE + IECA o ARAII + diürètic, per l'**increment del risc d'insuficiència renal aguda.**
- Valorar la necessitat de gastroprotecció individualment.

REVISIÓ DE LA SELECCIÓ

- Seleccionar els AINE, quan siguin necessaris, amb millor perfil de seguretat. **Els de menor risc trombòtic són: naproxèn (màxim 1.000 mg per dia o menys) o ibuprofèn (màxim 1.200 mg per dia o menys).**
- **Si hi ha risc CV, evitar** el **diclofenac, aceclofenac i coxibs** (especialment, l'etoricoxib per la seva relació amb crisis hipertensives).
- **Si hi ha risc gastrointestinal,** l'ibuprofèn, diclofenac i celecoxib són els menys gastrolesius. Valorar gastroprotecció.

REVISIÓ DE LA DURADA I DOSI

- **Evitar cronificació**: **revisar** i **reduir els tractaments amb AINE crònics, de durada indefinida.**
- Prioritzar tractament aguts (durades inferiors a 3 mesos), quan es presenti un brot.
- **En pacients seleccionats, prioritzar la prescripció "si cal",** reduint al màxim el nombre d'envasos per període.
- Utilitzar les **dosis més baixes possibles,** durant el **mínim temps possible.**
- En alguns pacients, pot ser útil la dosi analgèsica **d'ibuprofèn: 400mg /12-8 h**

INFORMACIÓ AL PACIENT

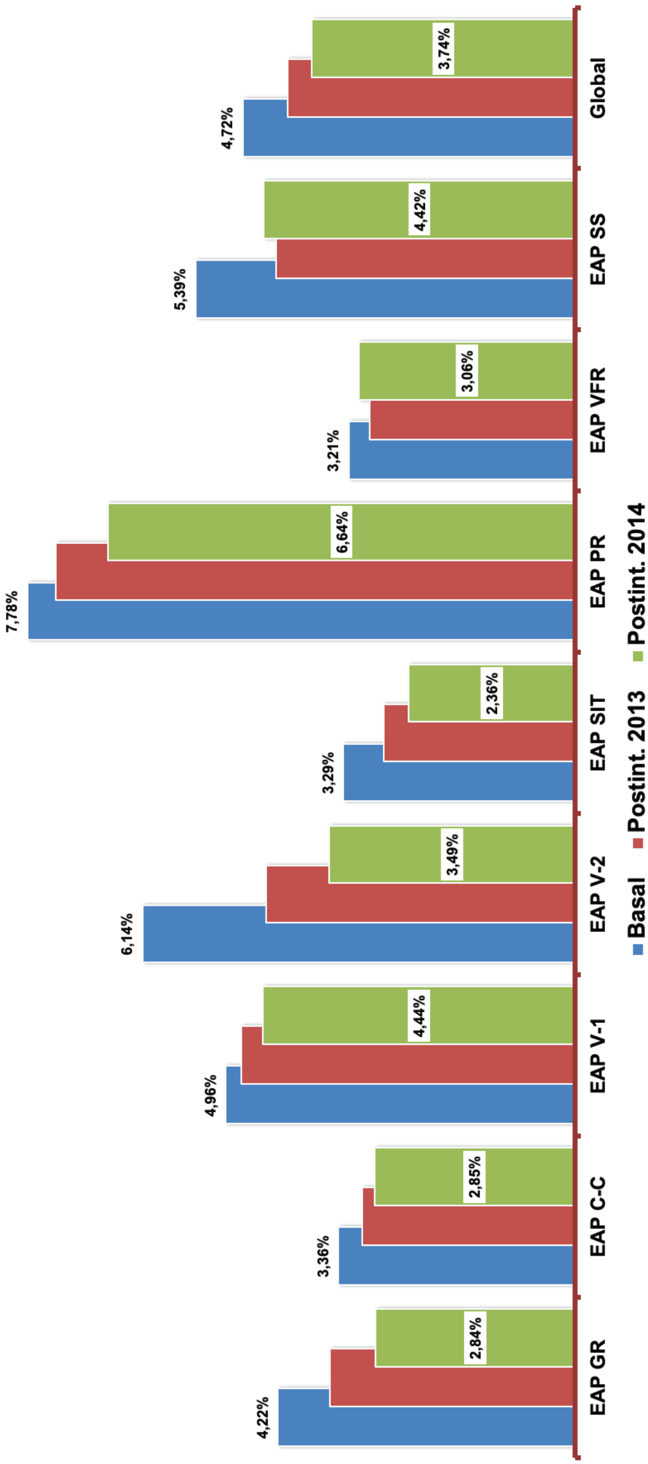
- **Informar dels riscos** del consum d'AINE.
- **Investigar l'automedicació amb AINE** sobretot en els pacients amb més risc.

Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de medicamentos 2012/15, 22/10/ 2012: *Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados*
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de medicamentos 2006/07, 27/09/ 2006. *Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas.*
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de medicamentos 2006/10, 26/10/ 2006. *Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y AINE tradicionales.*
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de medicamentos 2013/16, 17/06/2013. *Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso.*
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de medicamentos 2014/15, 29/09/2014. *Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso.*
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de seguridad de medicamentos 2015/4, 13/04/2015. *Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso.*

Isabel Rosich Martí
Unitat de Farmàcia
SAP Alt Penedès - Garraf - Baix Llobregat Nord

Principi actiu	EAP 1	EAP 2	EAP 3	EAP 4	EAP 5	EAP 6	EAP 7	EAP 8	TOTAL SAP	%
IBUPROFÈN	**323**	**543**	**967**	**491**	**299**	**626**	**619**	**386**	**4254**	**49,49%**
NAPROXÈN	**80**	**202**	**363**	**210**	**122**	**292**	**139**	**164**	**1572**	**18,29%**
DICLOFENAC	96	76	201	56	43	86	96	65	**719**	**8,36%**
DEXKETOPROFÈN	58	65	176	62	31	108	67	63	**630**	**7,33%**
CELECOXIB	40	31	101	29	9	49	47	43	**349**	**4,06%**
ETORICOXIB	14	23	97	40	9	77	29	51	**340**	**3,96%**
INDOMETACINA	27	20	55	39	20	54	33	21	**269**	**3,13%**
ACECLOFENAC	21	11	57	27	17	31	39	22	**225**	**2,62%**
NAPROXÈN + ESOMEPRAZOLE		10	16	6	1	7	6	11	**57**	**0,66%**
MELOXICAM	7	6	14	5	4	5	7	4	**52**	**0,60%**
NABUMETONA	7	6	3	1	5	1	9	8	**40**	**0,47%**
LORNOXICAM	11	3	3	1			9	8	**35**	**0,41%**
DEXIBUPROFÈN	1	1	1	3		5	1	9	**21**	**0,24%**
DICLOFENAC + MISOPROSTOL	1		5				2	2	**10**	**0,12%**
KETOPROFÈN	1	1	5	1		1	1		**10**	**0,12%**
FENILBUTAZONA	1		2			2			**5**	**0,06%**
PIROXICAM						1	3		**4**	**0,05%**
ÀCID MEFENÀMIC			1			1			**2**	**0,02%**
TENOXICAM		2							**2**	**0,02%**
Total general	**688**	**1000**	**2067**	**971**	**560**	**1346**	**1107**	**857**	**8596**	
Percentatge de pacients amb AINE recomanats	**58,58%**	**74,50%**	**64,34%**	**72,19%**	**75,18%**	**68,20%**	**68,47%**	**64,18%**	**67,78%**	
Percentatge de prescripció "si cal"	**28,63%**	**41,20%**	**38,41%**	**40,47%**	**47,14%**	**20,80%**	**24,21%**	**34,89%**	**33,82%**	
Percentatge de pacients amb prescripció d'AINE	**2,85%**	**2,84%**	**6,64%**	**4,42%**	**2,36%**	**3,06%**	**4,44%**	**3,49%**	**3,74%**	


4,22%
2,84%
EAP GR
3,36%
2,85%
EAP C-C
4,96%
4,44%
EAP V-1
6,14%
3,49%
EAP V-2
3,29%
2,36%
EAP SIT
7,78%
6,64%
EAP PR
3,21%
3,06%
EAP VFR
5,39%
4,42%
EAP SS
4,72%
3,74%
Global
Basal
Postint. 2013
Postint. 2014

12. Publicacions relacionades amb la tesi

12.1 Publicació sobre la THS

ARTÍCULOS ORIGINALES

J. Antonio Ortega Martínez[a]
Isabel Rosich Martí[b]
María Francesca Ortín Font[c]
Rosa Tomàs Puig[b]
María Soler Cera[d]

Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva

Impact of safety alerts on prescription of hormone replacement therapy

[a]Programa d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva del Garraf. Institut Català de la Salut. Vilanova i la Geltrú. Barcelona. España.
[b]Unitat de Farmacia. Servei d'Atenció Primària Alt Penedès-Garraf. Institut Català de la Salut. Vilanova i la Geltrú. Barcelona. España.
[c]Servei Català de la Salut. CS. Regió Sanitaria Terres de l'Ebre. Tortosa. Tarragona. España.
[d]Iasist. Barcelona. España.

Trabajo parcial de la tesis doctoral «Influencia de las alertas de seguridad de medicamentos sobre la prescripción de medicamentos en el ámbito de la atención primaria de salud» (beca predoctoral de la Fundación Jordi Gol i Gurina).

Correspondencia:
Sra. I. Rosich.
Manuel Marquès, s/n. Vilanova i la Geltrú. Barcelona. España.
Correo electrónico: irosich.cp.ics@gencat.net

Fecha de recepción: 14/5/2007.
Aceptado para su publicación: 12/9/2007.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto de evidencias científicas y alertas farmacéuticas (período 2002-2004) sobre la prescripción de la terapia hormonal sustitutiva (THS).

Material y método: Estudio observacional retrospectivo donde se han analizado las variaciones en la prescripción de la hormonoterapia realizada por facultativos del servicio de atención primaria (292.000 habitantes). Se ha evaluado la prescripción de la THS según los períodos de las alertas farmacéuticas y se ha estratificado el cambio en la prescripción según períodos preestablecidos. La unidad de medida utilizada fue la dosis diaria definida por 1.000 habitantes/día, en nuestro estudio referida a la población de mujeres ($DHD_{mujeres}$).

Resultados: Se observó una disminución inmediata del 5,5% en la prescripción de THS tras la publicación de la alerta 2002 que llegó al 29,6% al año de su difusión. La nota informativa 2004 produjo una reducción inicial del 29,8%, que llegó al 56,9% al año. En los ginecólogos, observamos una respuesta más tardía y menos intensa a la alerta 2002 (reducción del 6,6% al año), con una respuesta inicial a la alerta 2004 del 39,4 y del 64,3% al año.

Conclusiones: La respuesta a las alertas de seguridad en la prescripción de THS fue variable según el período estudiado y el colectivo profesional.

PALABRAS CLAVE

Terapia hormonal sustitutiva. Alertas de seguridad. Prescripción.

Prog Obstet Ginecol. 2007;50(12):689-95

ABSTRACT

Aim: To evaluate the impact of scientific evidence and pharmaceutical safety alerts on prescription of hormone replacement therapy (HRT) from 2002 to 2004.

Material and method: An observational retrospective study of prescription of HRT was carried out by physicians from a primary care service (292,000 inhabitants). Variations in HRT prescription were evaluated according to publication of safety alerts between 2002 and 2004 and changes in prescription were stratified by pre-established periods. The unit of measure employed was the defined daily dose per 1,000 inhabitants per day (DID). In this study, the DID referred to the female population (DID_{women}).

Results: After the publication of the 2002 alert, HRT prescription immediately decreased by 5.5%. A year after the alert was issued, prescriptions had fallen by 29.6%. After the 2004 safety alert, HRT prescription fell by 29.8 %, reaching a 56.9% decrease after 1 year. Gynecologists showed a later and less intense response to the 2002 alert (6.6% decrease at 1 year) than to the 2004 alert, which produced an initial decrease in prescription of 39.4%, which fell further to 64.3% 1 year later.

Conclusions: Response to the publication of safety alerts on HRT prescription was erratic, depending on the period and the professional group studied.

KEY WORDS

Hormone replacement therapy. Safety alerts. Prescription.

INTRODUCCIÓN

El estudio Women's Health Initiative investigators (WHI) 2002[1], en el que se valoraba el papel de la terapia hormonal sustitutiva (THS) como medida preventiva sobre la salud de 16.608 mujeres estadounidenses posmenopáusicas sanas con útero intacto, se interrumpió ya que se observó un incremento significativo del riesgo de coronariopatía, ictus, tromboembolia pulmonar y cáncer de mama.

La Agencia Española del Medicamento (AEM), de forma coordinada con el resto de agencias europeas, revisó la evidencia científica derivada del ensayo clínico WHI y emitió un comunicado[2] (AEM 2002/07) en el que advertía de los probables efectos adversos de la THS. Se recomendaba no utilizar el tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos a largo plazo como prevención de la enfermedad cardiovascular, aunque no se descartaba el beneficio del tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos.

Posteriormente, nuevas publicaciones confirmaron un incremento de los riesgos de la THS, y la AEM publicó una nueva nota informativa[3] (AEM 2004/01) con nuevas recomendaciones más restrictivas sobre el tratamiento de la osteoporosis y de los síntomas climatéricos. Por primera vez, las recomendaciones hacían referencia a todas las especialidades de THS, tanto a los que contenían estrógenos exclusivamente como a los que contenían estrógenos y progestágenos combinados, así como a la tibolona.

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto que las alertas farmacéuticas tuvieron sobre la prescripción de THS después de las distintas comunicaciones de riesgos y beneficios de la THS que se difundieron en la literatura científica, desde el año 2002 hasta el 2004.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo sobre la prescripción de THS en el servicio de atención primaria (SAP) Alt Penedès-Garraf. Este territorio está constituido por 7 áreas básicas de salud (ABS) con cobertura sanitaria a una población total de 212.658 habitantes (padrón de 31 de diciembre de 2004).

Los datos de prescripción de la población estudiada se obtuvieron a través de la aplicación de farmacia del Instituto Catalán de la Salud (ICS). Se monitorizaron todas las prescripciones de THS realizadas por médicos del ICS de nuestro SAP, efectuadas en el modelo de receta oficial de asistencia pública del Servicio Catalán de la Salud (CatSalut) y que fueron facturadas por las oficinas de farmacia, por lo que no se incluyeron en el estudio las recetas privadas. Se consideraron las especialidades far-

Tabla 1. Variación en la prescripción del THS en dosis diaria definida cada 1.000 mujeres/día para el global del SAP y diferenciada por ABS y ginecólogos del PASSIR. Año 2002

	P1-2002 Abril-junio de 2002	*P2-2002 Julio-septiembre de 2002*	*P3-2002 Abril-junio de 2003*	*Variación inmediata 2002*	*Variación tardía 2002*
SAP	202,54	191,38	142,57	–5,51	–29,61
ABS 1	204,06	179,41	132,76	–12,08	–34,94
ABS 2	235,39	176,29	183,47	–25,11	–22,06
ABS 3	172,92	144,60	106,56	–16,38	–38,38
ABS 4	180,36	173,68	90,27	–3,70	–49,95
ABS 5	129,29	129,33	121,03	0,03	–6,39
ABS 6	167,80	187,83	121,82	11,94	–27,40
ABS 7	106,66	110,52	69,26	3,61	–35,06
PASSIR	42,20	46,87	39,43	11,07	–6,55

P1-2002: período basal, trimestre anterior a la notificación de la alerta (AEM 2002/07); P2-2002: período postalerta inmediata, trimestre en el que se emitió la alerta (AEM 2002/07); P3-2002: período postalerta tardía, trimestre al año de la comunicación de la alerta (AEM 2002/07); THS: terapia hormonal sustitutiva; variación inmediata: variación observada al comparar los períodos P1-2002/P2-2002; variación tardía: variación observada al comparar los períodos P1-2002/P3-2002.

macéuticas con indicación terapéutica en la menopausia correspondientes a los principios activos estrógeno más progestágeno, estradiol, estrógenos conjugados y tibolona.

Para el análisis sobre el consumo de THS se establecieron períodos trimestrales según las publicaciones de las alertas de seguridad. Se consideró período basal al trimestre anterior a la notificación de la primera alerta (AEM 2002/07) y se le denominó período P1-2002. El segundo período fue la postalerta inmediata (trimestre en el que se emitió la nota informativa) (P2-2002). Finalmente, se estableció el período postalerta tardía (P3-2002), que se correspondía al análisis de la prescripción trimestral al año de su comunicación. Para evaluar el efecto de la segunda alerta farmacéutica (AEM 2004/01) se determinaron períodos similares: período basal (P1-2004), período postalerta inmediata (P2-2004) y período postalerta tardía (P3-2004). Denominamos variación postalerta inmediata a la variación observada al comparar los períodos P1/P2 y variación postalerta tardía al comparar los períodos P1/P3, tanto para la alerta AEM 2002/07 como la AEM 2004/01.

Se monitorizó trimestralmente el consumo de THS en dosis diaria definida (DDD) cada 1.000 mujeres/día (DHD mujeres) total y por principio activo, todo ello para el global del SAP, las ABS y los especialistas de ginecología y obstetricia de atención primaria (PASSIR).

La unidad de medida que se utilizó fue la unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos. La DDD es un concepto que se aproxima al número de tratamientos diarios de un fármaco o grupo de fármacos establecido a nivel internacional por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que se expresa por 1.000 habitantes/día (DHD), en nuestro estudio referida a la población de mujeres (DHD mujeres).

RESULTADOS

La población inicial media del territorio estudiado era de 184.142 personas, de las cuales 82.738 eran mujeres. Se observó un incremento del 13,3% en la población durante el período de estudio (2001-2004) hasta llegar a 208.576 personas, de las cuales 88.470 eran mujeres (crecimiento del 6,9%).

Al evaluar la prescripción de THS posterior a la primera nota informativa (tabla 1), se observó una disminución inmediata del 5,5% en el primer período postalerta 2002 en el global del SAP. Este descenso alcanzó una reducción del 29,6% al año. A pesar de la solidez de estos resultados, no todas las áreas de salud que componían el SAP tuvieron la misma tendencia. La reducción en el período postalerta inmediata 2002 para el ABS 2 fue del 25,1% (reducción máxima), mientras que, por el contrario, en

Tabla 2. **Variación en la prescripción de THS en dosis diaria definida 1.000 mujeres/día para el global del SAP y diferenciada por ABS y ginecólogos del PASSIR. Año 2004**

	P1-2004 Octubre-diciembre de 2003	*P2-2004 Enero-marzo de 2004*	*P3-2004 Octubre-diciembre de 2004*	*Variación inmediata 2004*	*Variación tardía 2004*
SAP	130,17	93,17	59,11	–28,43	–54,59
ABS 1	113,81	64,43	30,30	–43,39	–73,38
ABS 2	114,16	83,84	61,34	–26,56	–46,26
ABS 3	97,93	91,53	66,29	–6,54	–32,31
ABS 4	90,49	56,96	25,50	–37,05	–71,82
ABS 5	97,81	67,01	50,36	–31,49	–48,51
ABS 6	109,96	93,96	54,41	–14,55	–50,51
ABS 7	76,39	52,31	29,62	–31,52	–61,22
PASSIR	31,79	19,28	11,35	–39,35	–64,31

P1-2004: período basal, trimestre anterior a la notificación de la alerta (AEM 2004/01); P2-2004: período postalerta inmediata, trimestre en el que se emitió la alerta (AEM 2004/01); P3-2004: período postalerta tardía, trimestre al año de la comunicación de la alerta (AEM 2004/01); THA: terapia hormonal sustitutiva; variación inmediata: variación observada al comparar los períodos P1-2004/P2-2004; variación tardía: variación observada al comparar los períodos P1-2004/P3-2004.

Tabla 3. **Variación en la prescripción de THS por principio activo y en dosis diaria definida cada 1.000 mujeres/día para el global del SAP. Año 2002**

Principio activo	*P1-2002 Abril-junio de 2002*	*P2-2002 Julio-septiembre de 2002*	*P3-2002 Abril-junio de 2003*	*Variación inmediata 2002*	*Variación tardía 2002*
Estrógeno + progestágeno	79,58	74,93	54,27	–5,85	–31,80
Estradiol	116,42	110,27	82,92	–5,28	–28,77
Estrógenos conjugados	0,39	0,47	0,34	18,88	–13,88
Tibolona	6,15	5,71	5,04	–7,12	–18,12
DHD totales	202,54	191,38	142,57	–5,51	–28,62

P1-2002: período basal, trimestre anterior a la notificación de la alerta (AEM 2002/07); P2-2002: período postalerta inmediata, trimestre en el que se emitió la alerta (AEM 2002/07); P3-2002: período postalerta tardía, trimestre al año de la comunicación de la alerta (AEM 2002/07); THA: terapia hormonal sustitutiva; variación inmediata: variación observada al comparar los períodos P1-2002/P2-2002; variación tardía: variación observada al comparar los períodos P1-2002/P3-2002.

el área básica 6 no sólo no se produjo una reducción en el consumo, sino un aumento que fue del 11,9%. Se observa un efecto similar en el período postalerta tardía, en que se observó una reducción del 50% para el ABS 4 y del 6,4% para el ABS 5.

El efecto de la nota informativa del 2004 se refleja en la tabla 2. La reducción inicial en la prescripción fue del 29,8%, y llegó al 56,9% al año. De nuevo, se evidenció una variabilidad entre ABS, con un rango de reducción del 6,5 al 43,4% en la variación postalerta inmediata 2004, y del 32,3 al 73,4% en la variación postalerta tardía 2004.

Al analizar la prescripción efectuada por los especialistas ginecólogos, observamos que la prescripción de THS, en DHD, se incrementó un 11,1% en el período postalerta inmediata 2002 y respondió a las comunicaciones de riesgos y beneficios de forma tardía, con una reducción modesta en la prescripción de un 6,6% al año y un 24,7% al año y medio. Las disminuciones experimentadas a partir de la comunicación de la segunda nota informativa fueron del 39,4% para el período postalerta inmediata (P2-2004) y del 64,3% al año (P3-2004) (tablas 1 y 2).

Las variaciones más significativas por principio activo se observaron para el estradiol y el estrógeno más progestágeno, que llegaron a disminuir un 28,8 y un 31,8%, respectivamente, en el P3-2002 (tabla 3)

Tabla 4. Variación en la prescripción del THS por principio activo y en dosis diaria definida cada 1.000 mujeres/día para el global del SAP. Periodo 2004

Principio activo	*P1-2004 Octubre-diciembre de 2003*	*P2-2004 Enero-marzo de 2004*	*P3-2004 Octubre-diciembre de 2004*	*Variación inmediata 2004*	*Variación tardía 2004*
Estrógeno + progestágeno	43,71	24,62	15,60	–43,67	–64,30
Estradiol	71,78	55,82	32,82	–22,23	–54,27
Estrógenos conjugados	0,30	0,20	0,24	–32,65	–18,92
Tibolona	5,36	4,44	3,52	–17,13	–34,40
DHD totales	121,14	85,08	52,18	–29,77	–56,92

P1-2004: periodo basal, trimestre anterior a la notificación de la alerta (AEM 2004/01); P2-2004: periodo postalerta inmediata, trimestre en el que se emitió la alerta (AEM 2004/01); P3-2004: periodo postalerta tardía, trimestre al año de la comunicación de la alerta (AEM 2004/01); THS: terapia hormonal sustitutiva; variación inmediata: variación observada al comparar los periodos P1-2004/P2-2004; variación tardía: variación observada al comparar los periodos P1-2004/P3-2004.

y un 54,3 y un 64,3%, respectivamente, en el P3-2004 (tabla 4).

DISCUSIÓN

La utilización de hormonoterapia sustitutiva en nuestro ámbito respondió a la comunicación de los riesgos y beneficios de la AEM, aunque de forma variable según la alerta (AEM 2002/07; AEM 2004/01), y según el colectivo de médicos ginecólogos y médicos generales de cada ABS estudiada.

En el global del SAP, la reducción del consumo al año de la primera alerta (2002) fue del 29,6% y de la segunda (2004), del 56,9%. En la interpretación global de estos datos, hay que tener en cuenta que en la alerta 2004 el grado de utilización en el período basal era menor debido al impacto de la primera.

Respecto al impacto de las alertas en el colectivo de ginecólogos de nuestro ámbito, observamos una respuesta tardía y de menor intensidad a la alerta 2002 (reducción del 6,6%). La respuesta a la alerta del 2004 fue similar a la del resto de los profesionales del SAP.

El consumo de THS en nuestro país en mujeres mayores de 40 años se ha estimado, en algunos estudios, como bajo comparado con el de otros países[4]. Este diferente punto de partida podría explicar, en parte, que el impacto de la alerta-2002 a corto plazo fuera modesto respecto a lo sucedido en países como EE. UU., Canadá y Nueva Zelanda. En estos países en los que la prevalencia de utilización de estos medicamentos era más alta, el efecto de los resultados del estudio WHI fue inmediato: se observaron reducciones más evidentes en la utilización de THS[5-8].

Posteriormente al estudio WHI (2002), numerosas publicaciones, artículos científicos y recomendaciones de uso racional se suceden en el ámbito internacional por lo que se explica, en parte, la tendencia progresiva de reducción en el uso de THS.

En un estudio estadounidense que se llevó a cabo en San Francisco[6] y que tenía como objetivo examinar si los estudios HERS y WHI tuvieron un impacto en el uso de THS en las mujeres posmenopáusicas, se concluyó que los resultados del HERS generaron una disminución del uso de THS del 1% por trimestre, mientras que los resultados del estudio WHI tuvieron como consecuencia una reducción del 18% en la prescripción de estos fármacos. Haas et al[6] justificaron estas diferencias en la reducción del consumo por el hecho de que los resultados del estudio WHI fueron ampliamente difundidos a la vez que más dirigidos a las mujeres posmenopáusicas.

Hersh et al[7] observaron que la prescripción de THS después de los resultados del estudio HERS II y WHI empezó a disminuir y alcanzó el nivel más bajo en julio 2003, por lo que se pudo concluir que muchas pacientes o bien interrumpieron el tratamiento o bien disminuyeron las dosis. Wysowski et al[8] encontraron que el número de prescripciones orales de estrógenos, o combinación de estrógeno más progestágeno, dispensadas a pacientes ambulatorios, de julio de 2002 a junio de 2003, se había re-

ducido un 32% y los preparados transdérmicos, un 10%. Guay et al[5] observaron, después de la publicación del estudio WHI, reducciones mensuales del 28% en las prescripciones de THS.

En España, al igual que en otros países como Finlandia[9] y Holanda[10], se generó un amplio debate sobre la validez de los resultados del WHI en nuestro entorno. Tanto las agencias reguladoras (AEM) como el panel de expertos de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia[11] analizaron los resultados del estudio. Sus conclusiones iniciales fueron que los datos que se aportaban no debían modificar de forma sustancial la actuación en la prescripción de estos fármacos. Se recomendaba individualizar la prescripción de estos fármacos valorando e informando de sus riesgos y beneficios. Se argumentaba que los resultados sólo eran aplicables al uso de estrógenos en combinación con un progestágeno administrado de forma continua y que era posible que otros tipos de compuestos hormonales, otras dosis y otras pautas de administración de los estrógenos combinados con progestágenos produjesen efectos distintos de los observados en el estudio WHI. Todo ello podría explicar la variabilidad entre ABS, así como el menor impacto observado entre el grupo de ginecólogos. Se observó una variabilidad amplia en la respuesta de las distintas ABS a la comunicación de los riesgos de la THS por la AEM, tanto para el período de respuesta inmediata como para la respuesta tardía. Los rangos de variación fueron importantes en ambos análisis temporales y probablemente condicionados por los mensajes dubitativos de la AEM y de las publicaciones del momento.

Respecto al impacto de las alertas en el colectivo de ginecólogos de nuestro ámbito, observamos una respuesta de menor intensidad a la alerta 2002 que en la del año 2004. La prescripción de THS se incrementó, tras la publicación de la alerta 2002, un 11,9%, posiblemente por las controversias surgidas respecto a la aplicabilidad de los resultados del estudio WHI a la población española. Los resultados de un reciente estudio[12] en el que se pasó una encuesta sobre la relevancia del estudio WHI (noviembre de 2002 a enero de 2003) a más de 3.500 ginecólogos españoles, aportaron la conclusión de que los ginecólogos encuestados conocían ese estudio y declaraban que estos resultados no podían ser extrapolados a su entorno. Sin embargo, los autores señalaron que, después de su publicación, un 10% de los tratamientos se retiraron, y se limitaron sus indicaciones y se redujo la duración de los tratamientos.

El perfil de utilización de THS en España y, como se observa en nuestro trabajo, por principio activo es diferente del utilizado en EE. UU.[7], donde los estrógenos equinos conjugados, solos o asociados a progestágenos, eran los más utilizados y los que experimentaron más cambios en la prescripción después de los resultados del estudio WHI. El mayor impacto sobre la prescripción por principio activo en nuestro entorno se observó en los principios activos más utilizados, es decir, las especialidades con estradiol y estrógeno más progestágeno, por vía tanto transdérmica como oral.

En la prescripción de los tratamientos existen múltiples factores (conocimientos, habilidades, experiencia, formación continuada, presión asistencial, población atendida y comorbilidad) que influyen en la implementación de las evidencias, sin olvidar a todos los agentes implicados: médico, paciente, especialistas, expertos, industria, medios de comunicación y organización sanitaria. Todos ellos explicarían la variabilidad observada en función del colectivo profesional de ginecólogos y médicos generales estudiados.

Este trabajo, como cualquier estudio longitudinal, presenta una serie de limitaciones. Además de las limitaciones propias del diseño, hay que tener en cuenta que los datos analizados provienen de la facturación de recetas, a partir de los cuales sólo se puede hacer una estimación de la población expuesta y no de población realmente expuesta. Los datos tampoco aportan información de la indicación, de la dosis empleada ni de la duración de los tratamientos.

Finalmente, creemos que sería muy interesante y conveniente realizar un estudio posterior a éste en el que se valoraran las indicaciones clínicas y la adecuación de los tratamientos con hormonoterapia sustitutiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Women's Health Initiative Investigators (WHI). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's health initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33.
2. Agencia Española del Medicamento. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre riesgos y beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos asociados a progestágenos: nuevos datos. Julio 2002. Disponible en: http://www.agemed.es/alertas/seguridad/cont_seguridad.htm
3. Agencia Española del Medicamento. Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre restricción de las indicaciones terapéuticas de la terapia hormonal de sustitución. Enero 2004. Disponible en: http://www.agemed.es/alertas/seguridad/cont_seguridad.htm
4. Benet Rodríguez M, Carvajal García-Pando A, García del Pozo J, Álvarez Requejo A, Vega Alonso T. Tratamiento hormonal sustitutivo en España. Un estudio de utilización. Med Clin (Barc). 2002;119:4-8.
5. Guay MP, Dragomir A, Pilon D, Moride Y, Perreault S. Changes in pattern of use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after the WHI publication. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16:17-27.
6. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberg EP, KerliKowsKe K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. Ann Intern Med. 2004;140:184-8.
7. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use de postmenopausal hormone therapy Annual trends and response to recent evidence. JAMA. 2004;291:47-53.
8. Wysowski DK, Governale LA. Use of menopausal hormones in the United States, 1992 through June, 2003. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005;14:171-6.
9. Faber A, Bouvy ML, Loskamp L, Van de Berg PB, Egberts TC, De Jong-Van den Berg LT. Dramatic change in prescribing of hormone replacement therapy in The Netherlands after publication of the Million Women Study: a follow-up study. Br J Clin Pharmacol. 2005;60:641-7.
10. Hemminki E. Opposition to unpopular research results: Finnish professional reactions to the WHI findings. Health Policy. 2004;69:283-91.
11. Palacios S, Calaf J, Cano A, Parrilla JJ. Conferencia de Consenso de la Asociación Española para el estudio de la menopausia. Relevancia de los resultados del estudio WHI para la atención de las mujeres posmenopáusicas en España. Med Clin (Barc). 2003;120:146-7.
12. Neyro JL, Cancelo MJ, Quereda F, Palacios S. Relevance of the results of the womens health initiative on the prescription of hormone therapy in Spain. Climateric. 2005;8:36-48.

12.2 Publicació sobre l'aliskirèn

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2017; 26: 91–96
Published online 16 November 2016 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.4136

ORIGINAL REPORT

Impact of an intervention on the prescription of aliskiren after new evidence on safety reported

Isabel Rosich Martí[1]*, Alejandro Allepuz[1], Gemma Rodriguez Palomar[2], Francesca Ortin Font[3] and Maria Soler Cera[4]

[1] *Primary Care Service Alt Penedès-Garraf, Catalan Health Institute, Barcelona, Spain*
[2] *Primary Care Service Hospitalet del Llobregat, Catalan Health Institute, Barcelona, Spain*
[3] *Health Region of Terres de l'Ebre, Catalan Health Institute, Tarragona, Spain*
[4] *IASIST, Consulting Services, Barcelona, Spain*

ABSTRACT

Purpose The purpose of the study is to analyze the impact of an intervention to disseminate safety alerts on the utilization of Aliskiren added to angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or an angiotensin-receptor blocker (ARB).

Methods Quasi-experimental design (non-randomized intervention) comparing the utilization of Aliskiren + ACEI or ARB in a primary care area-intervention (PCA-I) with a primary care area-control (PCA-C) following a safety alert.

All physicians were provided with a list of diabetic patients (DM) on Aliskiren+ ACEI or ARB. Physicians in the PCA-I received also a non-DM patients list, a report with recommendations and information on the utilization of Aliskiren + ACEI or ARB in their area. Information was obtained from electronic medical records, period from May 2010 to December 2012. Interrupted time series analysis were used to assess the effect of the intervention on the number of patients on Aliskiren + ACEI or ARB.

Results The number of DM receiving Aliskiren + ACEI or ARB at the time of the alert (23 December 2011) was 106 in the PCA-I (91 non-DM) and 45 in the PCA-C (25 non-DM). After the alert, a decreased in the number of patients on Aliskiren + ACEI or ARB was noted at both PCAs, although the average of daily treatments ended was significantly higher in the PCA-I, both in the DM group (slope after alert: −0.81, 95%CI −0.91 to −0.71 vs. −0.30, 95%CI −0.37 to −0.22) as well as in the non-DM group (−0.56, 95%CI −0.67 to −0.45 vs. −0.10 95% CI −0.17 to −0.04).

Conclusions The prescription of Aliskiren + ACEI or ARB decreased at both PCAs, albeit such decreased was more significant at the PCA-I. The intervention led to a more expeditious implementation of the safety alert recommendations. Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—aliskiren; safety alerts; interventions; risk reporting; safety; pharmacoepidemiology

Received 12 April 2016; Revised 30 September 2016; Accepted 23 October 2016

INTRODUCTION

The safety profile of a new drug may vary following the marketing of the product because of increased population exposed or to the prescription of the drug in populations with comorbidities or co-medications different to those originally included in clinical trials. This may lead to the occurrence of adverse drug reactions that may have not been observed during the development of such drug. For this reason, pharmacovigilance takes on special significance to ensure patient safety. The controversy surrounding anti-inflammatory selective inhibitors of cyclooxygenase-two (Coxibs),[1] namely, Rofecoxib, which was shown to increase cardiovascular risk in the VIGOR[2] study, exemplifies the importance of stakeholders transparency, and, especially, the pharmaceutical industry and regulatory agencies involved in drug safety.

In the case of Aliskiren, it was the laboratory itself who announced the discontinuation of the ongoing study ALTITUDE, because of the increase in adverse events in the group treated with Aliskiren compared with placebo.[3] Patients in ALTITUDE were

*Correspondence to: I.Rosich Martí, Manuel Marques s/n 08800 Vilanova i la Geltrú, Barcelona, Spain. E-mail: irosich.cp.ics@gencat.cat

This manuscript is original and has not been previously published or submitted to other scientific journals. The manuscript is a working part of the doctoral thesis: Influence of drug safety alerts about prescription drugs in the field of primary health care.

randomized to receive Aliskiren or placebo in addition to an angiotensin converting enzyme (ACEI) inhibitor or an angiotensin-receptor blocker (ARB). The action was based on the recommendation of the independent Data Monitoring Committee, after it found an increased risk for non-fatal stroke, renal complications, hyperkalemia, and hypotension in patients taking aliskiren after 18–24 months.[3]

Aliskiren is a direct renin inhibitor approved for the treatment of hypertension available in Spain as a single agent (Rasilez®, Riprazo®) or associated with hydrochlorothiazide (Rasilez HTC®). In patients with mild-to-moderate hypertension, it reduces blood pressure in a similar way to that of the ACEI or ARB, although at the time of marketing, no data were available on the cardiovascular morbidity and mortality associated with arterial hypertension.[4,5]

Hence, after discontinuation of clinical trial ALTITUDE3, study planned to end after 4 years of follow-up in 2012, and the Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency (EMA) started reviewing the risk-benefit balance of Aliskiren. Pending the final outcome, the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) notified healthcare professionals the initiation of the revaluation of the risk-benefit balance (Information notices of 23 December 2011)[6] and as a precaution recommended not to prescribe drugs with Aliskiren to diabetic patients being treated simultaneously with ACEI or ARB (Aliskiren + ACEI or ARB). Based on the EMA review, the AEMPS issued a new safety alert (Information notices of 17 February 2012),[7] contraindicating the combined use in diabetic patients and in patients with moderate or severe renal impairment. In the remaining patients, its use was not recommended.

To booster the effect of the safety alerts issued by the AEMPS, we designed a pharmacovigilance intervention to improve risk communication on the utilization of Aliskiren added to angiotensin converting enzyme inhibitor or an angiotensin-receptor blocker (Aliskiren + ACEI or ARB).

The objective of the study was to evaluate the impact of this pharmacovigilance intervention comparing the use of Aliskiren between the primary care centers in the area where the intervention was implemented with another area in which the diffusion of the safety alert was carried out as usual.

MATERIAL AND METHODS

Quasi-experimental design (non-randomized intervention) that compares Aliskiren + ACEI or ARB prescription in a primary care area in which a specific risk communication strategy of the AEMPS safety alerts was implemented (PCA-intervention) with a control primary care area (PCA-control) in which the communication of AEMPS safety alerts was carried out as usual. Specifically, the study compares the trend over time of the number of patients on Aliskiren + ACEI or ARB after the AEMPS issued its safety alerts.

PCA Alt Penedès-Garraf (the PCA-Intervention) is composed of eight primary care teams (PCTs), (117 family physicians) providing healthcare to a population of 228,579 inhabitants. PCA Hospitalet del Llobregat (the PCA-control) includes 10 PCTs (148 family physicians) covering a population of 217,129 inhabitants.

Information on Aliskiren prescription (prescriber physician, medicine and start and completion dates) and diabetes diagnosis was obtained from the electronic medical records. All patients meeting the inclusion criteria in any of the primary care centers in each of the two areas were included in the study.

An Institutional Ethics Committee An Institutional Ethics Committee reviewed and approved study evaluated and approved the publication.

Identification of patients

Patients were identified through e-CAP, the electronic medical record system from the Catalan Institute of Health. PCAs included in the study (intervention and control) belong to the Catalan Institute of Health. The e-CAP includes among others information on demographics, health problems (codify according to ICD-10), biochemical parameters and information on prescriptions (prescriber physician, medicine and start and completion dates).

All patients from each of the two PCAs with at least one prescription of Aliskiren + ACEI or ARB between 1 May 2010 and 31 December 2012 were identified and included in the study. No patient was excluded. Patients were classified as having a diabetes mellitus (DM) diagnosis according to ICD-10 classification (codes E10-E14). No patient among those prescribed Aliskiren+ ACEI or ARB was identified as having a diagnosis of impaired renal function (ICD-10 code: N18, N19).

Standard dissemination of safety alerts in primary care area

Safety alerts are published systematically by the AEMPS in the form of "information notices." The publication of these notices sets in motion what is referred to as "alert network" that acts as a cascade

DOI: 10.1002/pds

mechanism: The AEMPS informs the healthcare administrations of the Autonomous Communities that then distribute the information to the numerous health services and professional groups in their scope of competence, who, in turn, inform their healthcare prescribers within their field of competence.

Information notices on Aliskiren were disseminated from the Pharmacy Unit of both PCAs or were emailed to the Directors of the PCTs, and then, these professionals passed the information onto all their staff members, which is the usual way of proceeding. In addition, shortly after, the information was complemented by providing the health professionals with a list of DM patients on Aliskiren+ACEI or ARB.

Intervention in primary care area-intervention

From the Pharmacy Unit of PCA-Intervention, a combined intervention targeting only physicians was carried out which consisted in providing each doctor with the list of DM and non-DM patients on Aliskiren+ACEI or ARB, a report with recommendations for review, current Aliskiren+ACEI or ARB prescriptions in his PCA and PCTs and follow-up of his own prescription. Biochemical parameters (blood pressure, potassium, and serum creatinine) were also added to the information of each specific patient at the same time, and the risk communication strategy was implemented to help decision-making. This information was incorporated in the listings to facilitate the identification of a potential adverse event. The data analyzed by the EMA showed an increased risk of hypotension, syncope, stroke, hyperkalemia and changes in renal function including renal failure, when Aliskiren +ACEI or ARB was used in patients with diabetes or impaired renal function.

The risk communication strategy was implemented after each of the two AEMPS safety alerts (30 January 2012 and 2 April 2012).

Analysis

To analyze the effect of the intervention on prescribing of Aliskiren+ACEI or ARB, an interrupted time series analysis was carried out.[8]

The interrupted time series analysis consists of a linear regression. In our model, the response variable was the total number of patients on Aliskiren+ACEI or ARB each day of the study (N). The independent variables were the following: the date of treatment, which covered the whole study period (b1); a dummy variable to indicate whether the study period correspond to time prior to the alert (value 0) or after the alert (value 1) (b2); and, a third variable with a value of 0 before the alert and a value of the days that have elapsed after the date of the alert (b3). The period between the first and second alert was not modelled as it was considered that the slope of the curve was constant with no significant change on trend. The two periods analyzed were as follows: 1 May 2010 to 22 December 2011 (pre-alert period) and 23 December 2011 to 30 April 2012 (post-alert period).

The parameter of variable b1 indicates the trend prior to the alert, the parameter of variable b2 indicates the change in trend because of the alert, and the parameter of variable b3 indicates the trend in the number of patients on Aliskiren+ACEI or ARB after the alert.[9] The regression equation for this model was

$$N = constant + b1\,x\,time + b2\,x\,intervention + b3\,x\,time\ after\ the\ intervention + e$$

The regression equation was run for the PCA-Intervention and PCA-Control separately. To analyze the impact of the intervention, the coefficients corresponding to the trend on the number of patients on Aliskiren+ACEI or ARB after the intervention (b3) were compared between PCA-I and PCA-C based on 95% confidence intervals. It was assumed that the basal effect of the alert would correspond to that of the PCA-Control. Coefficients with positive values indicate an increasing number of patients on Aliskiren-AECI or ARB, while negative values reflect a reduction on the total number of patient on treatment with these drugs. Separate analyses were carried out for patients diagnosed with DM and those without this diagnosis. As already described, no patients with impaired renal function were identified.

With the aim of taking into account the first-order autocorrelation observed when the series was analyzed, the Cochrane–Orcutt estimation method was used. The Durbin–Watson statistic near two indicates whether the effect of the autocorrelation was controlled.[10]

RESULTS

The total number of patients diagnosed with DM and treated with Aliskiren+ACEI or ARB at the time of the first alert was 106 at the PCA-Intervention and 45 at the PCA-Control. For non-DM patients, the total number of patients treated at PCA-Intervention and PCA-Control were 91 and 25, respectively.

Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2017; 26: 91–96
DOI: 10.1002/pds

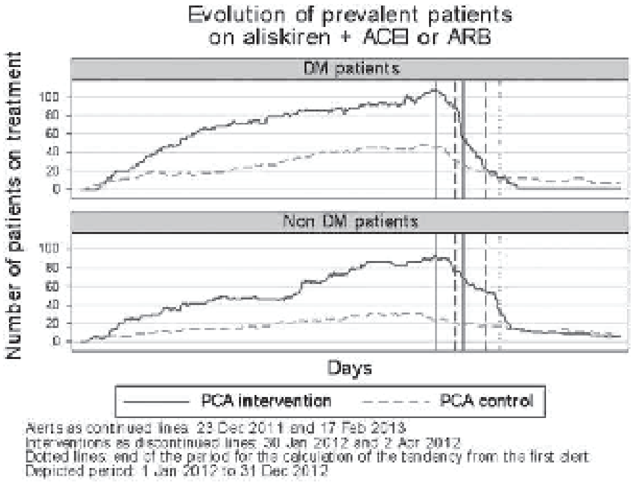


Figure 1. Evolution of prevalent cases prescribed Aliskiren + angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin-receptor blocker (ARB) in diabetic and non-diabetic patients, at the intervention primary care area (PCA-Intervention) and at the control (PCA-Control).

Figure 1 shows the daily evolution of the total number of patients on Aliskiren + ACEI or ARB in DM and non-DM groups. After the the first alert (23 December 2011), a relevant change in the prescribing tendency became evident in the group of DM patients in both PCAs, which in both cases was similar. For non-DM patients, the change in slope was similar to that of DM patients at PCA-Intervention (Figure 1).

When reviewing the number of patients with post-alert active prescription of Aliskiren + ACEI or ARB, statistically significant differences were found in the average daily treatment discontinuation. Treatment discontinuation was more intense at PCA-Intervention in both DM patients and non-DM patients (Table 1). At the end of the period, the total number of DM and non-DM patients on Aliskiren + ACEI or ARB was one and six respectively at PCA-intervention, and seven and seven, respectively at the PCA-control.

DISCUSSION

Patient exposure to Aliskiren + ACEI or ARB decreased after the safety alert in both PCAs, although the average daily discontinuation of treatment was significantly higher at the PCA-Intervention with respect to the PCA-Control in both DM and non-DM patients.

Table 1. Temporarily interrupted series model for diabetic and non-diabetic patients per PCA

	DM patients		Non-DM patients	
Parameter	PCA-intervention	PCA-control	PCA-intervention	PCA-control
Daily treatments prior to the alert	0.09 (0.07 to 0.11)	0.06 (0.03 to 0.08)	0.11 (0.09 to 0.14)	0.02 (0.00 to 0.04)
Change in the slope after the alert	−1.02 (−2.95 to 0.92)	−0.09 (−1.04 to 0.85)	−1.01 (−2.67 to 0.50)	0.94 (0.13 to 1.75)
Trend after the alert	−0.81 (−0.91 to −0.71)	−0.30 (−0.37 to −0.22)	−0.56 (−0.67 to −0.45)	−0.10 (−0.17 to −0.04)
Durbin-Watson statistic	2.0	2.0	1.9	1.9

PCA = primary care area; DM = diabetic.
Positive values indicate an increasing number of patients on Aliskiren-ACEI or ARB, while negative values reflect a reduction on the total number of patient on treatment with these drugs
Pre-alert period: between 1 May 2010 and 22 December 2011.
Post-alert period: between 23 December 2011 and 30 April 2012.

DOI: 10.1002/pds

The intervention led to a more expeditious implementation of the recommendations related to the safety alert. The evidence that this study provides should encourage the design of interventions that facilitate the active identification of patients that are at an increased risk of adverse events. Information technologies that allow accessing the data available in electronic medical records represent a key aspect in the design of such interventions and may have a relevant impact on patient safety.

There are no published studies available examining the impact of alerts on Aliskiren to enable comparison. However, literature is available on the impact of safety alerts on different drugs or drug classes. Some studies have evaluated the effect of different drug safety alerts both nationally[11–18] and reviews[19–28] observing a wide variability in their impact. Two recent systematic reviews[9,29] agree that the impact of safety alerts is variable influencing the complexity of interventions in prescription as well as the need to improve communication strategies and identify factors associated with rapid and sustained responses to risk communication.

For alerts issued by AEMPS in 2001 on the prescribing of coxibs, an educational intervention about coxibs,[30,31] which included alerts as further scientific evidence on the risks of these drugs, showed a reduction in the prescription of cox2-inhibitors. Nevertheless, the coincidence in the timing of the issuance of the alert with the educational intervention, in addition to some elements of the design,[8] limited the causal attribution of the results to one or another circumstance, and therefore, they were owed presumably to an interaction between both types of intervention.[30]

Focusing on interventions for prescription, several reviews on the impact of interventions on the improvement/optimization of prescribing habits[32–35] show that these can be positive, and although their impact is moderate on an individual basis, their low cost and possibility of modulation, when backed up by information, provide an enormous potential to prevent drug iatrogenic. The most effective interventions are those that are implemented in combination with other interventions, or those that are individualized, participatory, adjusted to the setting, repeated over time, with appropriate monitoring, or those with good support material.[32,33]

Regarding the results of our study, we are unclear as to whether the differences observed between the intervention group compared with the control group, regarding how quickly the recommendations were implemented, are clinically relevant. In other words, whether the intervention that was carried out justifies the resources used in its implementation, as well as the iatrogenia avoided (although the latter is difficult to quantify). In any case, we are talking about risks and patient safety, and although the number of patients exposed to Aliskiren was not very high, we think the results justify the resources invested, assuming that it is best to withdraw or replace a drug that can potentially generate an adverse reaction as early as possible.

The main limitation of the study is that the intervention was not assigned at random, assuming that healthcare prescribers behavior after AEMPS alert would have been similar between PCA-Intervention and PCA-Control in absence of our risk communication strategy. An additional limitation is that the clinical impact of the intervention (measured as avoided adverse reactions) was not assessed, although it seems plausible that a prompt drug discontinuation may have prevented adverse drug reactions. The effect of concomitant interventions independent of the alert or associated with the alert itself (pay per performance quality prescribing indicators) was not examined.

Although few studies examine risk communication, in their review, Dusetzina *et al.*[27] suggest that safety communications aimed at subpopulations at risk, repeated or sequential notices, specific safety warnings, clinical monitoring and laboratory tests notices have been associated with better outcomes. Our intervention is in line with such recommendations, noting that the study sparked more expeditious implementation of the recommendations related to safety alerts.

Our study provides information on the feasibility and applicability of risk communication interventions and yields more light on how a different method of risk communication to healthcare prescribers may influence risk prevention in clinical practice. We believe that giving a new complementary approach to drug risk communication needs to focus around the patient, identifying patients at risk and facilitating decision-making to prescribers. This requires the implementation of actions that trigger a change in prescription habits, supported by the latest scientific evidence available.

CONFLICT OF INTEREST

Alejandro Allepuz is currently a Novartis employee, although at the time of the study design, analysis and drafting of the manuscript he was at the Primary Care Service Alt Penedès-Garraf, Catalan Health Institute, Barcelona, Spain. The other authors declare no conflict of interest.

KEY POINTS

- Following the disclosure of new scientific evidence on the effectiveness or risk of a medication, the desirable thing is that such evidence be adopted by professionals as quickly as possible.
- The impact of safety alerts is highly variable. It is necessary to focus on improving communication strategies and identify factors related with rapid and sustained responses to risk communication.
- Risk communication based on repeated or sequential alerts, specific warnings, clinical monitoring, laboratory tests alerts, and identification the subpopulations at risk have been associated with better outcomes.
- Pro-active intervention in the communication of safety alerts allows for a faster implementation of safety recommendations in drug prescription.
- Giving a new complementary approach to drug risk communications requires focusing action around the patient, identifying patients at risk and facilitating decision-making to the professionals.

ETHICS STATEMENT

The Ethics Committee for Clinical Research IDIAP Jordi Gol i Gurina evaluated and approved the publication (code P16/152).

REFERENCES

1. Topol EJ. Failing the public health – Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 1707–1709.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, *et al.* Comparison of upper gastrointestinal toxicity of Rofecoxib and Naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–1528.
3. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, *et al.* Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1663–1671.
4. Informe CANM. Aliskirèn. Nº 17 Diciembre 2008. Available at http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/Aliskireno.htm. [1 January 2012].
5. Informe CANM. Aliskirèn/hidroclorotiazida. Nº3 Març 2011. Available at http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/Aliskireno_HCTZ.htm. [1 January 2012].
6. Nota de Seguretat AEMPS: aliskireno reevaluación del balance beneficio-riesgo (23 diciembre 2011). Available at http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_28-2011.htm. [2 January 2012].
7. Nota de Seguretat AEMPS: Aliskireno Conclusiones de la Revaluación del balance beneficio-riesgo (Febrero 2012). Available at www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_03-2012.pdf. [1 January 2007].
8. Lagarde M. How to do (or not to do) assessing the impact of a policy change with routine longitudinal data. *Health Policy Plan* 2012; 27: 76–83.
9. Piening S, Haaijer-Ruskamp FM, de Vries J, *et al.* Impact of safety-related regulatory action on clinical practice a systematic review. *Drug Saf* 2012; 35: 373–385.
10. Hawton K, Bergen H, Simkin S, *et al.* Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ* 2013; 346: 403.
11. Peiró S, Cervera P. Desde los AINE recomendados a la recomendación de los AINE. *Gac Sanit* 2005; 19: 486–489.
12. Ortega JA, Rosich I, María Francesca Orfila MF, *et al.* Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de terapia hormonal sustitutiva. *Prog Obstet Ginecol* 2007; 50: 689–695.
13. Elizondo-López de Landache I, Bracons-Izaguirre L. Influencia de una nota de seguridad emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el uso de los principios activos tópicos pimecrolimus y tacrolimus. *Pharm Care Esp* 2008; 10: 94–96.
14. Mosquera C. Cambios en el uso de la terapia hormonal sustitutiva tras una intervención informativa dirigida a mujeres y prescriptores. *Gac Sanit* 2009; 23: 100–103.
15. Sanfélix-Gimeno G, Cervera P, Peiró S, *et al.* Effectiveness of safety warnings in atypical antipsychotic drugs. An interrupted time-series analysis in Spain. *Drug Saf* 2009; 32: 1075–1087.
16. Carracedo-Martínez E, Pía-Morandeira A. Impacto de una alerta sanitaria sobre la utilización de ranelato de estroncio. *Gac Sanit* 2010; 24: 151–153.
17. Peiró S, Cervera P, Bernal-Delgado E. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la depresión infantil: un «culebrón» que refleja importantes problemas de seguridad de los medicamentos. *Gac Sanit* 2005; 19: 401–406 ISSN 0213-9111.
18. Peiró S, Cervera P, Bernal-Delgado E. El valor de la información y la información como valor. *Gac Sanit* 2006; 20: 168–170 ISSN 0213-9111.
19. Wilkinson JJ, Force RW, Cady PS. Impact of safety warnings on drug utilization: marketplace life span of cisapride and troglitazone. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 978–986.
20. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, *et al.* Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med* 2004; 140: 184–188.
21. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47–53.
22. Wysowski DK, Governale LA. Use of menopausal hormones in the United States, 1992 through June, 2003. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 171–176.
23. Faber A, Bouvy ML, Loskamp L, *et al.* Dramatic change in prescribing of hormone replacement therapy in The Netherlands after publication of the million women study: a follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 641–647.
24. Hemminki E. Opposition to unpopular research results: Finnish professional reactions to the WHI findings. *Health Policy* 2004; 69: 283–291.
25. Guay MP, Dragomir A, Pilon D, *et al.* Changes in pattern of use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after the WHI publication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 17–27.
26. Valiyeva E, Herrmann N, Rochon PA, *et al.* Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. *CMAJ* 2008; 179: 438–446.
27. Starner CI, Schafer JA, Heaton AH, *et al.* Rosiglitazone and pioglitazone utilization from January 2007 through May 2008 associated with five risk-warning events. *J Manag Care Pharm* 2008; 14: 523–531.
28. Valluri S, Zito JM, Safer DJ, Zuckerman IH, *et al.* Impact of the 2004 Food and Drug Administration pediatric suicidality warning on antidepressant and psychotherapy treatment for new-onset depression. *Med Care* 2010; 48: 947–954.
29. Dusetzina SB, Higashi AS, Dorsey ER, *et al.* Impact of FDA drug risk communications on health care utilization and health behaviors: a systematic review. *Med Care* 2012; 50: 466–478.
30. Rosich I, Soler M, Tomàs R, *et al.* Utilización de coxibs: una estrategia de intervención en la atención primaria. *Gac Sanit* 2005; 19: 229–34.
31. Rosich I, Soler M. Sobre la evaluación de intervenciones complejas en un mundo real. *Gac Sanit* 2005; 19: 87–88.
32. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, *et al.* Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1–84.
33. Ostini R, Hegney D, Jackson C, *et al.* Systematic review of interventions to improve prescribing. *Ann Pharmacother* 2009; 14: 502–513.
34. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, *et al.* Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (Issue 6Art. No.: CD000259). doi:10.1002/14651858.CD000259.pub3
35. Hurst D. Audit and feedback had small but potentially important improvements in professional practice. *Dent Evid base* 2013; 14: 8–9.

12.3 Publicació sobre els AINE (publicació de la intervenció educativa sobre coxibs)

ORIGINALES

Utilización de coxibs: una estrategia de intervención en la atención primaria

Isabel Rosich[a] / Maria Soler[a] / Rosa Tomàs[a] / Dolors Crusat[b]
[a]Servei d'Atenció Primària Alt Penedès Garraf. Institut Català de la Salut. Vilanova i la Geltrú. Barcelona. España.
[b]Servei d'Atenció Primària. Laboratorios. Institut Català de la Salut. Vilanova i la Geltrú. Barcelona. España.

(Prescription of cyclooxygenase-2 inhibitors: an intervention strategy in primary care)

Resumen

Objetivo: Evaluar una intervención dirigida a mejorar la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fundamentalmente del grupo de los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (coxibs).

Sujetos y métodos: Estudio de intervención antes-después individual para médicos altamente prescriptores y grupal para el resto. Los datos sobre prescripción se obtuvieron del aplicativo de farmacia del Institut Català de la Salut. El período preintervención se comparó con el postintervención inmediato (que coincidió con la publicación de una alerta farmacológica sobre los efectos secundarios de los coxibs) y tardío. Se controlaron el gasto de coxibs, la dosis diaria definida (DDD) por 1.000 habitantes/día (DHD), el porcentaje DHD coxibs/total AINE, el porcentaje de AINE recomendados/total AINE, y el coste medio diario de la DDD de AINE.

Resultados: La reducción media mensual del gasto en coxibs fue de 19.480 €/mes en el período postintervención inmediato y de 18.555 €/mes en el tardío. La disminución de la DHD de coxibs fue del 35,4% ($p < 0{,}001$), y fue estable en el tiempo. El porcentaje de AINE recomendados/total se incrementó un 14% a corto plazo y un 17% a largo plazo, mientras que el coste medio diario se redujo un 10,1 y 11,2%. La disminución de DHD de coxibs en los médicos entrevistados fue del 39,5% en el período inmediato y del 42,2% en el tardío, frente al 19,4 y al 12,4% en la intervención grupal.

Conclusiones: La intervención educativa se asoció con una mejora en la prescripción de AINE, aunque la coincidencia con la alerta de seguridad limita la atribución causal a ésta.

Palabras clave: Coxibs. Intervención. Alertas de seguridad. Atención primaria.

Abstract

Objective: To evaluate an intervention designed to rationalize prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), especially cyclooxygenase-2 inhibitors (COXIBs).

Subjects and methods: We performed a before-after intervention study. Face-to-face educational outreach visits were conducted in general practitioners who were heavy prescribers and group intervention for the remaining. Data on prescribing habits were obtained from the pharmacy database of the Catalan Health Institute. The pre-intervention period (period 1) was compared with the immediate postintervention period (period 2, which coincided with the publication of a safety alert on the adverse effects of COXIBs) and the late postintervention period (period 3). The data monitored were: *a)* expenditure due to COXIBs; *b)* consumption in daily defined doses (DDD) per 1,000 habitants/day (DHD); *c)* the percentage of COXIBs/total NSAIDs and the percentage of recommended NSAIDs/total NSAIDs, and *d)* the mean daily cost of DHD of NSAIDs.

Results: The mean monthly reduction in expenditure on COXIBs was 19,480 €/month in period 2 and was 18,555 €/month in period 3. The percentage of reduction in DHD of COXIBs was 35.4% ($p < 0.001$), which remained stable throughout the study. The percentage of recommended NSAIDs/total NSAIDs increased 14% in the short term and 17% in the long term while the mean daily cost was reduced by 10.1% and 11.2%. The decrease in DHD of COXIBs in the face-to-face intervention group was 39.5% in period 2 and was 42.2% period 3 compared with 19.4% and 12.4% in the group intervention.

Conclusions: The educational intervention was associated with improvements in prescription of NSAIDs, although some of the improvement was probably due to the safety alert issued during the study period.

Key words: COXIBs. Intervention. Safety alerts. Primary care.

Introducción

El aumento del número de fármacos disponibles en el arsenal terapéutico en los últimos tiempos no ha supuesto una verdadera innovación, pero ha incrementado la variabilidad en la prescripción farmacéutica entre los profesionales de la atención primaria (AP)[1-3]. La información científica disponible sobre un nuevo fármaco es con frecuencia limitada, los

Correspondencia: Maria Soler Cera. Servei d'Atenció Primària Alt Penedès Garraf.
Manuel Marqués, s/n. 08800 Vilanova i la Geltrú. Barcelona. España.
Correo electrónico: msoler.cp.ics@gencat.net

Recibido: 13 de abril 2004.
Aceptado: 3 de marzo de 2005.

datos publicados de eficacia y seguridad muy reducidos y, en ocasiones, son parciales o presentan sesgos. Todo ello, junto con la ausencia de comparaciones entre el nuevo fármaco y los ya disponibles, dificulta la toma de decisiones sobre prescripción en los profesionales y contribuye a explicar parte de la variabilidad[4,5].

En la bibliografía científica se muestra que la formación basada en estrategias educativas es la mejor manera de influir positivamente en la prescripción realizada por los médicos de AP. Las estrategias educativas o intervenciones más efectivas son las combinadas, individualizadas, participativas, repetidas en el tiempo, con un seguimiento adecuado y con buen material de soporte[6]. Los métodos educativos, personalizados cara a cara y dirigidos hacia un problema concreto son los más efectivos para modificar los hábitos de prescripción[6-11]. Los métodos activos han tenido sistemáticamente más éxito que los pasivos, aunque en ambos tipos de intervención se pueden identificar profesionales que responden y otros que no[12]. Por ello, y por la falta de estudios que evalúen la relación costeefectividad de ambos métodos en la influencia en la prescripción, actualmente se utilizan métodos activos y pasivos combinados con el *feedback* informativo.

Hace pocos años se comercializaron 2 nuevos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxibs) y distintos ensayos clínicos evaluaron su eficacia, así como los efectos secundarios a corto plazo[13-15]. La importante promoción de estos fármacos por parte de la industria farmacéutica favoreció una rápida penetración en el mercado de rofecoxib y celecoxib, que a los pocos meses de su comercialización llegaron a representar el 22% de la prescripción total de AINE.

El objetivo de este trabajo es el de evaluar el impacto de una intervención informativo-educativa dirigida a la racionalización de la prescripción de celecoxib y rofecoxib, así como determinar el impacto de mejora de la calidad de la prescripción sobre el grupo de AINE.

Sujetos y métodos

El Servicio de Atención Primaria Alt Penedès Garraf (SAP) abarca las comarcas del Alt Penedès, Garraf y la población costera de Cunit. Pertenece al ámbito Costa de Ponent del Institut Català de la Salut (ICS). La población total adscrita (padrón de 2002) es de 194.907 habitantes, con toda la red de centros reformada desde el año 2001. El SAP engloba 7 áreas básicas de salud (ABS) con una población atendida (visitada más de 3 veces en los últimos 2 años y con al menos 1 visita en el último año) de 161.979 personas, el 83% de la población empadronada. De las 7 ABS, 3 son rurales y 4 son urbanas. En ellas trabajan un total de 77 médicos generales (58 con modelo reformado y 19 no reformado).

Entre septiembre y octubre del año 2001 se realizó en este SAP un estudio de intervención antes-después sobre la prescripción de AINE, principalmente coxibs, que fue individualizada cara a cara para los médicos altamente prescriptores (responsables del 78% del gasto farmacéutico generado por la prescripción de coxibs) y grupal para el resto de profesionales[16]. La intervención coincidió en el tiempo con una advertencia de la Agencia Española del Medicamento en la que se hablaba de los riesgos cardiovasculares de estos fármacos[17].

En la intervención individualizada, el responsable de farmacia y el director del SAP realizaron una entrevista semiestructurada y personalizada de 15-20 min de duración a 39 médicos de AP, a los que se entregó: *a)* un documento elaborado por el ICS[16] con diseño similar al de la industria farmacéutica; *b)* hojas de evaluación de nuevos medicamentos elaboradas por el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del ICS; *c)* publicaciones sobre los efectos adversos[13-15], así como la alerta de la Agencia Española del Medicamento sobre los efectos secundarios de estos antiinflamatorios[17], y *d)* información de indicadores de calidad de la prescripción individualizados. El responsable de farmacia, en una sesión grupal de los equipos de atención primaria, realizó la intervención y aportó la documentación al grupo.

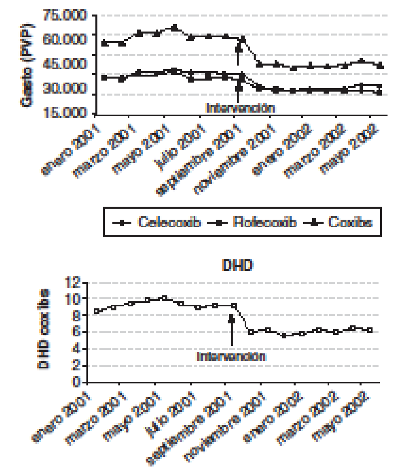
Los datos de prescripción de coxibs se obtuvieron a través de la aplicación de farmacia del ICS. Se consideró período preintervención el comprendido entre enero de 2001 y abril de 2001 y se comparó con un período postintervención inmediato (noviembre-diciembre de 2001) y con un período tardío (enero-abril de 2002). Se controlaron: *a)* el gasto (media mensual) en coxibs: envases, precio de venta al público (PVP) y precio de venta líquido (PVL); *b)* consumo de coxibs en dosis diaria definida (DDD) por cada 1.000 habitantes y día (DHD); *c)* indicadores de selección de AINE; porcentaje de DHD coxibs/DHD total AINE y el porcentaje de AINE recomendados (ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno) (DHD de los principios activos seleccionados/DHD total AINE), y *d)* coste tratamiento medio diario (CTD) de la DHD de AINE.

Las comparaciones de los porcentajes se han realizado mediante la prueba de la χ^2. Para las variables cuantitativas se utilizó el test de la t de Student, ya que se ajustaban a criterios de normalidad. En todos los casos se estableció un nivel alfa del 5% con formulación bilateral. Para su cálculo se utilizaron los programas estadísticos SPSS 10 y Epiinfo versión 6.

Resultados

En la figura 1 se muestra la evolución del consumo de coxibs desde enero de 2001 hasta mayo del 2002 en PVP y DHD. Se detectó una reducción en el consumo en el período noviembre-diciembre de 2001 que se mantu-

Figura 1. Evolución del consumo de celecoxib, rofecoxib y total de coxibs en precio venta público (PVP) y en dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes y día (DHD).



vo estable durante el tiempo controlado. Expresada en media mensual de coxibs en PVL, esta reducción fue de 19.480 €/mes en el período postintervención inmediato y de 18.555 €/mes en el período postintervención tardío, pasando del 2,1 al 1,2% en el total del gasto de farmacia.

La prescripción de los diferentes equipos de atención primaria se describe en la tabla 1 para los períodos preintervención, y postintervención inmediata y tardía. Destaca la variabilidad entre los diferentes equipos para cada uno de los indicadores. El área básica de salud (ABS) número 6, un equipo no reformado en el período preintervención, partía de indicadores de la prescripción de coxibs, DHD de coxibs y porcentaje de coxibs respecto el total de AINE más altos que el resto de ABS.

En la tabla 2 se resumen las variaciones a corto y a largo plazo para cada uno de los indicadores estudiados. Cabe destacar la significativa reducción de la utilización de coxibs (en DHD) en el global del SAP (35,4%), estable en el tiempo y estadísticamente significativa en todas las ABS ($p < 0{,}001$), a excepción de la ABS 2. Hay que señalar, además, la variabilidad de este indicador (rango –57,26 a 0,87). El porcentaje de AINE recomendados/total AINE se incrementó hasta un 14% a corto plazo y un 17% a largo plazo, y el indicador CTD se redujo notablemente (un 10,1 y un 11,2%) en el global del SAP.

Los resultados por período, agrupados según el tipo de intervención y diferenciando la red reformada de la no reformada, se pueden observar en las tablas 3 y 4. Destaca la importante disminución de las DHD de coxibs en el grupo de entrevistados (el 39,5% en el período postintervención inmediato y el 42,2% en el período tardío). En la intervención grupal se observó una reducción en el consumo, aunque de menor magnitud (el 19,4 y el 12,4%, respectivamente).

Discusión

La coincidencia en el tiempo de la publicación de la alerta de la Agencia Española del Medicamento[17] (septiembre de 2001) y la realización de la intervención sobre la prescripción de coxibs en el SAP (septiembre-octubre de 2001) limitan la evaluación de la efectividad de la intervención realizada ya que, previsiblemente, la disminución de la prescripción en este grupo de fármacos, la mejora en la selección de AINE y la dismi-

Tabla 1. Períodos preintervención (enero-abril 2001), postintervención inmediata (noviembre-diciembre 2001) y postintervención tardía (enero-abril 2002): valores de los indicadores de prescripción controlados para el global del servicio de atención primaria y por áreas básicas de salud

	DHD coxibs	% Coxibs/ total AINE	% AINE recomendados	CTD (€)	DHD coxibs	% Coxibs/ Total AINE	% AINE recomendados	CTD (€)	DHD coxibs	% Coxibs/ total AINE	% AINE recomendados	CTD (€)
SAP	9,125	22,33	49,59	0,623	5,897	15,66	56,65	0,560	6,16	14,10	57,78	0,553
ABS 1	5,487	16,38	59,82	0,564	3,649	11,13	68,67	0,503	3,792	8,67	69,11	0,496
ABS 2	8,068	16,03	56,22	0,530	8,138	17,21	54,99	0,546	7,692	14,45	58,49	0,537
ABS 3	7,987	16,17	56,70	0,523	4,752	10,64	63,26	0,476	5,317	9,55	63,96	0,473
ABS 4	10,828	30,88	39,54	0,716	4,628	15,04	55,85	0,551	5,174	15,39	54,25	0,561
ABS 5	8,141	26,60	44,19	0,681	5,168	18,44	52,19	0,606	6,950	21,66	52,40	0,595
ABS 6	18,695	31,91	37,83	0,719	11,557	21,54	48,02	0,638	12,137	20,92	47,27	0,646
ABS 7	7,226	20,76	48,10	0,649	4,416	14,02	54,58	0,578	4,531	12,03	57,05	0,554

ABS: Área Básica de Salud; SAP: Servicio de Atención Primaria; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DHD: dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes y día; DHD coxibs: dosis diaria definida de celecoxib + rofecoxib por cada 1.000 habitantes y día; % coxibs/total AINE: DHD celecoxib + rofecoxib/total DHD de AINE; % AINE recomendados: DHD de diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno/DHD total AINE; CTD: coste del tratamiento medio de la dosis diaria definida de AINE.

Tabla 2. Variación de los indicadores de prescripción controlados para el global del servicio de atención primaria y por áreas básicas de salud a corto y largo plazo después de la intervención

	Variación a corto plazo				Variación a largo plazo			
	DHD coxibs	% Coxibs/ total AINE	% AINE recomendado	CTD	DHD coxibs	% Coxibs/ total AINE	% AINE recomendado	CTD
SAP	–35,38	–29,87	14,24	–10,11	–32,45	–36,87	16,52	–11,24
ABS 1	–33,50	–32,05	14,79	–10,82	–30,89	–47,06	15,53	–12,06
ABS 2	0,87	7,36	–2,19	3,02	–4,66	–9,84	4,04	1,32
ABS 3	–40,50	–34,20	11,57	–8,99	–33,43	–40,96	12,80	–9,56
ABS 4	–57,26	–51,30	41,25	–23,04	–52,22	–50,16	37,20	–21,65
ABS 5	–36,52	–30,68	18,10	–11,01	–14,62	–18,57	18,58	–12,63
ABS 6	–38,18	–32,50	26,94	–11,27	–35,08	–34,43	24,95	–10,15
ABS 7	–38,89	–32,47	13,47	–10,94	–37,30	–42,03	18,61	–14,64

ABS: Área Básica de Salud; SAP: Servicio de Atención Primaria; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DHD: dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes y día; DHD coxibs: dosis diaria definida de celecoxib + rofecoxib por cada 1.000 habitantes y día; % coxibs/total AINE: DHD celecoxib + rofecoxib/total DHD de AINE; % AINE recomendados: DHD de diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno/DHD total de AINE; CTD: coste del tratamiento medio de la dosis diaria definida de AINE.

nución del coste tratamiento-día y su mantenimiento a largo plazo se produjo por la interacción entre la intervención y la nota informativa de la Agencia.

La prescripción farmacéutica de un profesional se encuentra influida por múltiples condicionantes: condiciones en las que se realiza la visita, tiempo disponible para cada paciente, población atendida, relación entre el profesional y la industria farmacéutica[1], y otros. La publicación de una alerta de seguridad de medicamentos, en este caso la de los coxibs[17], probablemente también puede modificar la prescripción de los profesionales, aunque pocos estudios han valorado su impacto. En un trabajo realizado en 1987 en el que se estudió el efecto de las comunicaciones de una alerta farmacéutica, se observó un descenso del consumo de propoxifeno (AINE) del 8% anual inmediatamente posterior a la alerta que no se mantenía con el tiempo si no se hacía hincapié de forma sistemática[18]. En otro trabajo más reciente, en el que se evalúo el impacto de las diversas alertas de seguridad sobre la prescripción de cisaprida en niños, se observó que se necesitaron varias alertas de seguridad para disminuir la prescripción[19-20].

Tabla 3. Valores medios (DE) de los indicadores de prescripción controlados según el grupo de médicos intervenidos en sesión grupal y entrevista individual para los períodos preintervención y postintervención

Intervención	DHD AINE Media (DE)	DHD coxibs Media (DE)	% Coxibs/ total AINE Media (DE)	% AINE recomendados Media (DE)	CTD (€) Media (DE)
Período preintervención (enero-abril 2001)					
Sesión EAP	48,30 (24,5)	7,69 (6,2)	15,72 (6,9)	59,07 (11,7)	0,53 (0,09)
Entrevista	50,80 (17,7)	13,81 (6,5)	27,93 (11,4)	46,80 (10,0)	0,67 (0,09)
Médico RR	52,52 (20,7)	12,23 (6,0)	23,57 (6,7)	50,00 (8,8)	0,64 (0,08)
Médico RNR	48,57 (13,2)	15,86 (6,9)	33,57 (13,9)	42,65 (10,1)	0,71 (0,08)
Período postintervención inmediata (noviembre-diciembre 2001)					
Sesión EAP	45,30 (21,1)	6,20 (5,9)	12,83 (7,5)	61,00 (14,2)	0,51 (0,10)
Entrevista	44,51 (11,4)	8,36 (4,0)	19,25 (8,7)	52,27 (10,6)	0,60 (0,08)
Médico RR	45,39 (11,0)	7,77 (3,6)	17,34 (6,5)	56,30 (9,4)	0,57 (0,08)
Médico RNR	43,37 (12,2)	9,12 (4,4)	21,74 (10,5)	47,06 (9,9)	0,63 (0,08)
Período postintervención tardía (enero-abril 2002)					
Sesión EAP	53,13 (25,7)	6,70 (5,7)	12,59 (7,2)	62,82 (13,0)	0,51 (0,10)
Entrevista	50,96 (13,9)	7,99 (3,7)	16,29 (8,0)	53,10 (11,2)	0,58 (0,08)
Médico RR	53,09 (14,9)	6,96 (2,8)	13,45 (5,4)	57,27 (10,3)	0,55 (0,08)
Médico RNR	48,21 (12,3)	9,32 (4,3)	19,95 (9,4)	47,71 (0,3)	0,62 (0,06)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SAP: servicio de atención primaria; ABS: área básica de salud; EAP: equipo de atención primaria; DE: desviación estándar; DHD: dosis diaria definida cada 1.000 habitantes y día; DHD coxibs: dosis diaria definida de celecoxib + rofecoxib cada 1.000 habitantes y día; % coxibs/total AINE: DHD celecoxib + rofecoxib/total DHD de AINE; % AINE recomendados: DHD de diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno/DHD total AINE; CTD: coste del tratamiento medio de la dosis diaria definida de AINE; RNR: red no reformada; RR: red reformada.

Tabla 4. Variación de los indicadores de prescripción controlados según el grupo de médicos intervenidos en sesión grupal y entrevista individual para los períodos postintervención

	DHD AINE	DHD coxibs	% Coxibs/ total AINE	% AINE recomendados	CTD (€)
Variación a corto plazo					
Sesión EAP	–6,21	–19,40	–18,37	3,28	–3,69
Entrevista	–12,38	–39,49	–31,06	11,70	–11,17
Médico RR	–13,57	–36,47	–26,44	12,60	–11,48
Médico RNR	–10,71	–42,51	–35,24	10,33	–10,88
Variación a largo plazo					
Sesión EAP	9,99	–12,93	–19,90	6,35	–3,63
Entrevista	0,22	–42,16	–41,68	13,47	–13,12
Médico RR	1,08	–43,07	–42,92	14,53	–13,75
Médico RNR	–0,75	–41,25	–40,46	11,85	–12,38

EAP: equipo de atención primaria; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EAP: equipo de atención primaria; DHD: dosis diaria definida cada 1.000 habitantes y día; DHD coxibs: dosis diaria definida de celecoxib + rofecoxib cada 1.000 habitantes y día; % coxibs/total AINE: DHD celecoxib + rofecoxib/total DHD de AINE; % AINE recomendados: DHD de diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno/DHD total AINE; CTD: coste del tratamiento medio de la dosis diaria definida de AINE; RNR: red no reformada; RR: red reformada.

Aunque el impacto global de la intervención y de la alerta farmacéutica en el consumo de coxibs puede considerarse positivo, encontramos un ABS (ABS 4) con un nivel de reducción del porcentaje de consumo de coxibs respecto al total de AINE del 51,3% a corto plazo, y un ABS (ABS 2) donde no se produjo reducción del consumo a corto plazo, sino todo lo contrario. Las características de las 2 áreas difieren de manera sustancial, así como también sus puntos de partida, que oscilaban del 30,9% para el ABS 4 en el porcentaje de coxibs al 16,0% en el ABS 2. Los resultados de nuestro trabajo ponen de manifiesto, además, una amplia variabilidad entre profesionales, con algunos que mejoran su prescripción y otros que no.

En el diseño del estudio no se consideró la disponibilidad de un grupo control, alejado de la intervención, con quien comparar los resultados, lo que aumenta las dificultades para establecer conclusiones referidas al efecto propio de la intervención. Todos los profesionales estudiados trabajaban en el mismo ámbito, por lo que a todos ellos, de una forma directa o indirecta, les llegó información sobre la intervención realizada. Además, hay que tener en cuenta que los 2 grupos de intervención (cara a cara frente a grupal) se crearon con criterios de consumo y no mediante asignación aleatoria, aspecto que conlleva limitaciones añadidas para evaluar la intervención. Estos elementos del diseño (coincidencia temporal con la Alerta de la Agencia de Medicamentos, ausencia de grupo control y asignación no aleatoria a las modalidades de intervención) limitan ostensiblemente las conclusiones sobre la efectividad de la intervención y sobre qué tipo de intervención es más efectiva.

El descenso en el consumo de coxibs en otras zonas del Sistema Nacional Sanitario[21] fue aún mayor con la implementación de los sistemas de validación a partir del mes de julio de 2002. El mantenimiento del impacto observado en el período de intervención tardía (enero-abril 2002) y, por lo tanto, previo a la validación sanitaria podría deberse a los recordatorios periódicos que complementaron la intervención, al *feedback* informativo de los primeros resultados y a la inclusión de éstos en la información anual comparativa entre profesionales[6,12,18], así como a la influencia de la alerta de seguridad. Figueiras et al[10] compararon los efectos de 2 estrategias de intervención y concluyeron que una intervención educacional basada en una entrevista personalizada con los médicos de atención primaria mejoraba más los estándares de prescripción y durante un período superior que la intervención grupal. Bernal-Delgado et al[22] compararon los efectos sobre la prescripción en 3 grupos de médicos: un primer grupo recibió la información a través de una entrevista personalizada, en un segundo grupo se realizó una intervención grupal y un tercer grupo en el que no se realizó ningún tipo de intervención. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de envases de AINE a pesar de que se observó una clara disminución de los fármacos no recomendados. Nuestro estudio sugiere que la reducción de la prescripción de coxibs fue superior en los médicos entrevistados que en los que recibieron información de forma grupal aunque, y como ya se ha señalado, los grupos no eran comparables, ya que fueron categorizados en función de su consumo de coxibs. La efectividad de la intervención a base de una entrevista personal se ha analizado en otros trabajos realizados en grupos farmacológicos, como los antibióticos[23] y las benzodiazepinas[24].

En grupos terapéuticos como los AINE es complejo mantener una prescripción racional y de calidad. Además, implementar cambios en la prescripción es, en muchas ocasiones, difícil, especialmente cuando parte de ésta se encuentra inducida por especialistas. Cordón et al[25] destacan que el porcentaje de prescripción inducida respecto al total realizado por el médico de atención primaria oscila entre el 24,5 y el 46,4%. En este mismo sentido, Montero et al[26] concluyeron que la prescripción de coxibs, en términos relativos, era 3 veces mayor en la atención especializada que en la atención primaria y que, además, su incorporación a las pautas farmacológicas era más rápida.

En resumen, la intervención educativa realizada se asoció con una disminución de la prescripción de coxibs, la mejora en la selección de AINE y la disminución –mantenida a largo plazo– del coste de tratamiento por día. La coincidencia con la alerta de la Agencia de

Medicamentos y algunos elementos del diseño limitan las posibilidades de atribución causal de estos resultados a la intervención educativa que, previsiblemente, se debieron a la interacción entre ambos tipos de intervención.

Bibliografía

1. Aspiazu M, Garcia L. Factores condicionantes del gasto en farmacia en los centros de atención primaria de un área de salud. Aten Primaria. 2002;29:84-9.
2. Jones MI, Greenfield SM, Bradley CP. Prescribing new drugs: qualitative study of influences on consultants and general practicioners. BMJ. 2001;323:1-7.
3. Garcia Lirola MA, Cabeza Barrera J, Rodriguez Espejo M, Alegre del Rey E, Rabadán Asensio A. Adopción de los nuevos medicamentos por los médicos prescriptores. El médico innovador. Aten Primaria. 2000;25:22-8.
4. Mengibar Torres FJ. Gasto farmacéutico en atención primaria reformada: implicación de las actividades formativas en el ahorro en farmacia. Gac Sanit. 2000;14:277-86.
5. Garcia-Sempere A, Peiró S. Gasto farmacéutico en atención primaria: variables asociadas y asignación de presupuestos de farmacia por zonas de salud. Gac Sanit. 2001;15:32-40.
6. Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
7. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Avorn J. Quality assurance for drug prescribing. Qual Assur Health Care. 1990;2:37-58.
8. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. JAMA. 1995;274:700-5.
9. Braybrook S. Changing prescribing in practice. A review of the evidence. GP prescribing support. A resource document and guide for the New NHS. London: National Prescribing Center; 1998.
10. Figueiras A, Sastre I, Tato F, Rodriguez C, Lado E, Caamano F, et al. One-to-one versus group sessions to improve prescription in primary care: a pragmatic randomized controlled trial. Med Care. 2001;39:158-67.
11. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Grilli R, et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. Med Care. 2001;39:2-45.
12. Braybrook S, Walker R. Influencing NSAID prescribing in primary care using different feedback strategies. Pharm World Sci. 2000;22:39-46.
13. Kaplan-Machlis B, Klostermeyer BS. The cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness. Ann Pharmacother. 1999;33:979-88.
14. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxigenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. Gastroenterol. 1999;117:776-83.
15. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis ans rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA. 2000; 284:1247-55.
16. Institut Català de la Salut. Arguments per millorar l'ús dels nous medicaments. Els coxibs a debat. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2001.
17. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa de la Agencia Española del medicamento sobre riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib. Septiembre 2001 (Ref: 2001/09).
18. Soumerai SB, Avorn J. Predictors of physician prescribing change in an educational experiment to improve medication use. Med Care. 1987;25:210-21.
19. Wilkinson JJ, Force RW, Cady PS. Impact of safety warnings on drug utilization: marketplace life span of cisapride and troglitazone. Pharmacother. 2004;24:978-86.
20. De la Porte M, Reith D, Tilyard M. Impact of safety alerts upon prescribing of cisapride to children in New Zealand. NZ Med J. 2002;115:24U.
21. Libro de ponencias de la SEFAP. VIII Congreso Nacional del la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Málaga, 22-24 de octubre de 2003. p. 135 y 165.
22. Bernal-Delgado E, Galeote-Mayor M, Pradas-Arnal F, Peiró-Moreno S. Evidence based educational outreach visits: effects on prescriptions on non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Epidemiol Community Health. 2002;56:653-8.
23. De Santis G, Harvey KJ, Howard D, Mashford ML, Moulds RF. Improving the quality of antibiotic prescription patterns in general practice. The role of educational intervention. Med J Aust. 1994;160:502-5.
24. De Burgh S, Mant A, Mattick RP, Donnelly N, Hall W, Bridges-Webb C. A controlled trial educational visiting to improve benzodiazepine prescribing in general practice. Aust J Public Health. 1995;19:142-8.
25. Cordón Granados F, Garcia Vicente JA. Prescripción inducida, ¿excusa o realidad? Aten Primaria. 1998;22:9-21.
26. Montero Fernández MJ, Rodriguez Alcalá FJ, Vallès Fernández N, López de Castro F, Esteban Tudela M, Cordero Garcia B. ¿Desde qué nivel asistencial se prescriben los inhibidores de la ciclooxigenasa 2? Aten Primaria. 2002;30: 363-7.

13. Aportacions a jornades i congressos

13.1 Comunicacions orals

Impacto de las alertas de seguridad sobre la prescripción de terapia hormonal substitutiva
Autors: Ortega, J.A.; Rosich, I.; Ortín M.F.; Tomàs, R. i Soler, M.
Comunicació oral presentada al XXXI Congreso Nacional SEGO 2007. Granada.

Prescripción de aliskireno ¿responde a las evidencias de seguridad después de una intervención?
Autors: Rosich Martí, I.; Gallardo Sánchez, C.; Palacín Piquero, H.; Perona Pagan, M.; Vidal Royo, J.; Giménez Álvarez, A.;
Comunicació oral presentada a la XII Jornada de Farmacovigilancia 2013. Santa Cruz de Tenerife.

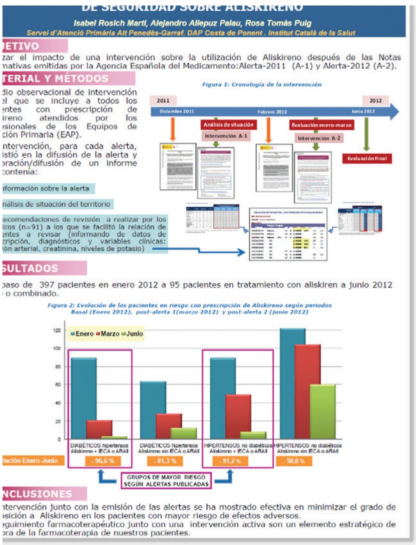
Estrategia en farmacovigilancia centrada en el paciente: prevención, resolución, comunicación
Autors: Rosich Martí, I.; Gallardo Sánchez, C.; Palacín Piquero, H.; Perona Pagan, M.; Vidal Royo, J.; Giménez Álvarez, A.
Comunicació oral del VI Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico 2014. Sevilla, Junta de Andalucía. Conserjería de Salud. SEMFYC. SEMI.

Plan de minimización de riesgos y uso seguro de los medicamentos: de la teoría a la práctica
Autors: Rosich Martí, I.; Crusat Sabaté, D.; Gallardo Sánchez, CI.; Ayllon Muñoz , J.A; Lago Ayala, M.T. i Garcia Jordan M.J.

Comunicació oral presentada al XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial i a les XVI Jornadas de la Asociación de Calidad Asistencial del Principado de Asturias, 2015.

Estrategia de mejora continua en la utilización de AINE centrada en la seguridad del paciente
Autors: Rosich Martí, I.; Gallardo Sánchez, C.; Ayllon Muñoz, J.;Perona Pagan, M.; Palacin Piquero, H. i Vidal Royo, J.
Comunicació oral presentada al VI Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Valladolid, 2015.
Menys és més: minimitzar els riscos per a maximitzar l'adequació i la seguretat farmacològica
Autors: Rosich Martí, I.; Crusat Sabaté, D.; Mateo Romanos, O.; Pérez Herrera, M.; Mestres Moreno E.; Torremorell Nuñez, M.; Chirveches Pérez, E.; Ventureira Rodríguez, S.; Ortín Font, M.F.; Gallardo Sánchez, C.I.; Ayllon Muñoz, A.J.; Palacín Piquero, H. i Vidal, J.
Comunicació oral presentada a la XVIII Jornada de la Societat Catalana de Qualitat Assistencial, 17 de juny del 2016, Viladecans.

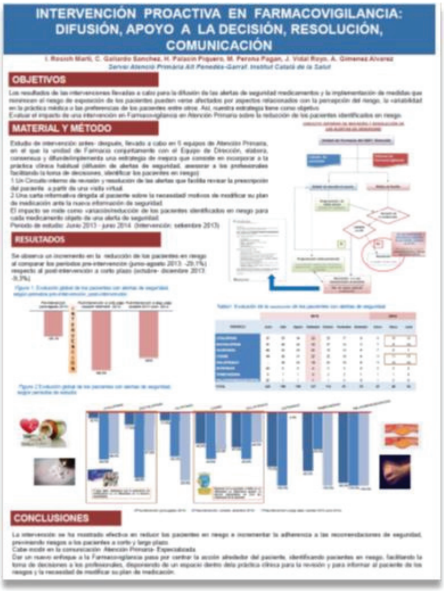
13.2 Comunicacions pòster



Impacto de una intervención en la toma de decisión en la prescripción después de las alertas de seguridad sobre aliskireno
Autors: Isabel Rosich Martí, Alejandro Allepuz Palau, Rosa Tomás Puig.
Comunicació pòster presentada al XVII Congrés SEFAP, 2012.

Estratègia en farmacovigilància centrada en el pacient: difusió, suport a la decisió, resolució, comunicació
Autors: Rosich Martí, I.; Allepuz Palau, A. i Tomás Puig, R.
Comunicació pòster presentada al IV Jornada del Pla de Salut de Catalunya. Sitges, 2014.

Estratègia de millora contínua en la utilització d'AINE centrada en la seguretat del pacient
Autors: Rosich Martí, I.; Mestres Moreno, E.; Torremorell Nuñez, M.; Pérez Herrera, M.; Navarro Pujol, M.; Palacin Piquero, H.; Vidal Royo, J.M.; Gago Rius, J.; Sanglas Arrieta, J. i Garcia Jordán, M. J.
Comunicació pòster presentada a IV Jornada del Pla de Salut de Catalunya. Sitges, novembre del 2014.



Intervención proactiva en farmacovigilancia: difusión, apoyo a la decisión, resolución, comunicación

Autors: Rosich Martí, I.; Gallardo Sánchez, C.; Palacín Piquero, H.; Perona Pagan, M.; Vidal Royo, J. i Giménez Alvarez, A.

Pòster presentat al **XIX Congreso Nacional de la SEFAP. Mèrida, 2014.**



Implementant coneixement en farmacovigilància: estratègia de millora contínua en la utilització d'AINE

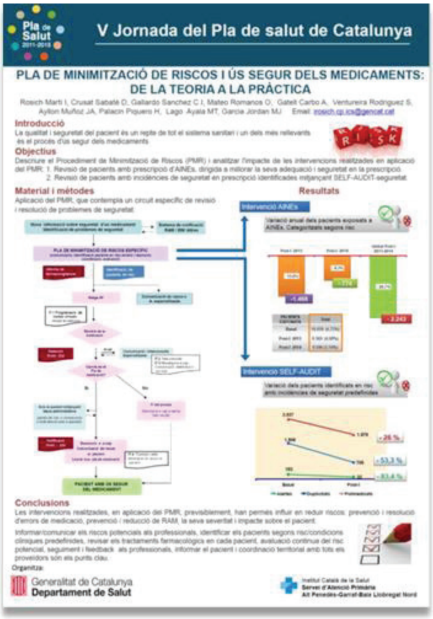
Autors: Rosich Martí, I.; Pérez Herrera, M.; Mestres Moreno, E.; Torremorell Núñez, M.; Navarro Pujol, M.; Chirveches Pérez, E.; Mateo Romanos, O.; Gago Rius, J.; Sanglas Arrieta, J.; Gallardo Sánchez, C.; Ayllon Muñoz, J.; Perona Pagan, M.; Palacín Piquero, H.; Vidal Royo, J.; Barcena Rodríguez, A.; Ventureira Rodríguez, S.; Porteros Hernàndez, M.; Garcia Jordan, M. J. i Crusat Sabaté D.

Pòster presentat a la Jornada de la Societat Catalana de Qualitat Assistencial. Juny del 2015.

Ensuring quality management in drug prescription at primary care

Autors: Puig Ponsico, G.; Rosich Martí, I.; Torremorell Núñez, M.; Díaz Salcedo, E.; Gallardo Sánchez, C.; Navarro Pujol, M.; Pérez Herrera, M.; Palacín Piquero, H.; Vidal Royo, J.M. i Perona Pagán, M.

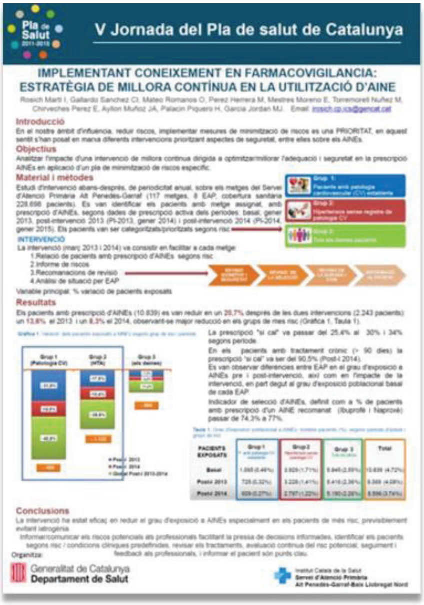
Comunicació pòster electrònic presentat al 20th Wonca Europe 2015 Istanbul Conference which held in Istanbul. 22-25 d'octubre del 2015.



Pla de minimització de riscos i ús segur dels medicaments: de la teoria a la pràctica

Autors: Rosich Martí, I.; Crusat Sabaté, D.; Gallardo Sánchez, C.I.; Mateo Romanos, O.; Gatell Carbo, A.; Ventureira Rodríguez, S.; Ayllon Muñoz J.A.; Palacín Piquero, H.; Lago Yala, M.T. i Garcia Jordan, M.J.

Comunicació pòster presentada a la V Jornada del Pla de Salut de Catalunya. Sitges, 2015 (experiència premiada amb el reconeixement de qualitat metodològica 2017).



Implementant coneixement en farmacovigilància: estratègia de millora contínua en la utilització d'AINE

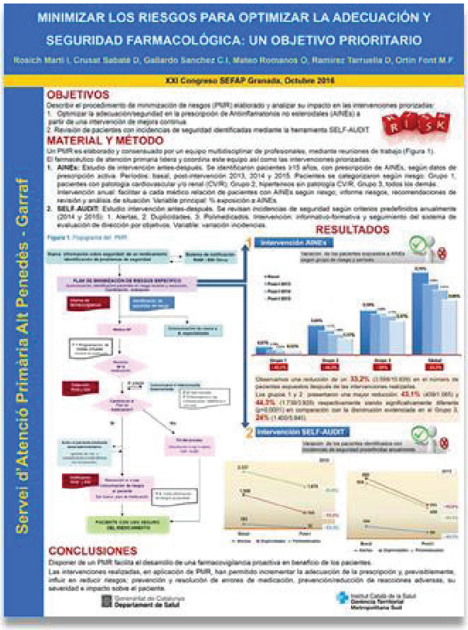
Autors: Rosich Martí, I.; Gallardo Sánchez, C.I.; Mateo Romanos, O.; Pérez Herrera, M.; Mestres Moreno, E.; Torremorell Núñez, M.; Chirveches Pérez, E.; Ayllon Muñoz, J.A.; Palacín Piquero, H. i Garcia Jordan M.J.

Comunicació pòster presentada a la V Jornada del Pla de Salut de Catalunya. Sitges, 2015.

Implementando conocimiento en farmacovigilancia: estrategia de mejora continua en la utilización de antiinflamatorios no esteroidales

Autors: Rosich Martí, I.; Gallardo Sánchez, C.I.; Crusat Sabaté, D.; Mateo Romanos, O.; Puig Ponsico, G. i Garcia Jordan, M.J.

Comunicació pòster presentada al XX Congreso SEFAP Santiago de Compostela. Octubre del 2015.



Minimizar los riesgos para optimizar la adecuación y seguridad farmacológica: un objetivo prioritario

Autors: Rosich Martí, I.; Crusat Sabaté, D.; Gallardo Sánchez, C.I.; Mateo Romanos, O.; Ramírez Tarruella, D. i Ortín Font, M.F.

Comunicació pòster presentada al XXI Congreso SEFAP. Granada, octubre del 2016.



Impacte d'una intervenció sobre la prescripció d'aliskirèn després de la comunicació de noves evidències de seguretat

Autors: Rosich Martí, I.; Allepuz Palau, A.; Rodríguez Palomar, G.; Ortín Font, F. i Soler Cera, M.

Comunicació pòster presentada a la X Jornada IDIAP. 20è aniversari. Ara que tinc 20 anys: recerca viscuda i per viure a l'atenció primària. 2016.

13.3 Altres reconeixements

L'experiència «Pla de minimització de riscos i ús segur dels medicaments: de la teoria a la pràctica»

Certificat de reconeixement que acredita la qualitat metodològica del procés d'avaluació i l'impacte positiu generat en el marc de l'organització.

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQUAS). Departament de Salut



L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)
del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya,

CERTIFICA que,

l'experiència presentada pel SERVEI D'ATENCIÓ PRIMÀRIA ALT PENEDÈS - GARRAF - BAIX LLOBREGAT NORD. INSTITUT CATALÀ DE LA SALUT.
PLA DE MINIMITZACIÓ DE RISCOS I ÚS SEGUR DELS MEDICAMENTS: DE LA TEORIA A LA PRÀCTICA

ha obtingut el reconeixement que acredita la qualitat metodològica del procés d'avaluació i l'impacte positiu generat en el marc de l'organització.

Barcelona, 22 de maig de 2017

Toni Dedeu
Director de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Grup de Treball de Qualitat i Seguretat en l'ús segur dels medicaments. SAP Alt Penedès - Garraf:
Isabel Rosich Martí, Dolors Crusat Sabate, Cristina Isabel Gallardo Sánchez, Olga Mateo Romanos, Anna Gatell Carbo, Susana Ventureira Rodríguez, J.Antoni Ayllon Muñoz, Herminia Palacín Piquero, Maite Lago Ayala, M. Jesús Garcia Jordan, Dolors Ramírez Tarrruella, Sandra Pequeño Saco, Miquel Perona Pagan.

Resum

L'objectiu principal de l'estudi va ser avaluar l'impacte sobre la prescripció de medicaments de les alertes de seguretat, emeses per l'Agència Espanyola del Medicament (AEM), dins de l'àmbit de l'atenció primària.

Ens centrem en l'estudi de tres alertes de seguretat que aborden diferents aspectes de la prescripció:

1. **Seguretat i fàrmacs preventius:** teràpia hormonal substitutiva (THS). Estudi observacional retrospectiu sobre la prescripció de la THS abans i després de la intervenció. Es va evidenciar una disminució de la prescripció de la THS (29,6 %, alerta del 2002, i 56,9 %, alerta del 2004), tot i que menor a l'esperada segons un model d'intervenció teòric.
2. **Seguretat i nous fàrmacs:** aliskirèn. Estudi observacional d'intervenció abans-després amb relació al seguiment dels pacients amb prescripció activa d'aliskirèn + inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) i/o bloquejador de receptor d'angiotensina (BRA). Els pacients es van estratificar segons el risc. Addicionalment, es va comparar una intervenció específica i una d'estàndard en dos territoris diferents. Es va reduir la prescripció en un 96,6 % en els pacients diabètics amb prescripció d'aliskirèn + IECA i/o BRA. La intervenció específica va comportar més celeritat en l'adopció de les recomanacions de l'alerta.
3. **Seguretat i fàrmacs tradicionals:** antiinflamatoris no esteroidals (AINE). Estudi observacional prospectiu d'intervenció abans-després amb relació al seguiment dels pacients amb prescripció activa d'AINE. Es fan talls transversals de periodicitat anual. Els pacients es van estratificar segons el risc. El percentatge d'exposició poblacional global es va reduir un 33,5 %: un 44,3 % en població de més risc i un 37,7 % en els tractaments crònics.

Conclusions

La prescripció de medicaments, segons les tres alertes seleccionades i avaluades, va millorar en resposta a les intervencions dutes a terme i, en conseqüència, es va reduir l'exposició als medicaments en la població del nostre àmbit d'influència.

El disseny d'intervencions específiques per comunicar alertes de seguretat pot millorar la seguretat dels pacients.

Aquest volum té com a objectiu principal avaluar l'impacte sobre la prescripció de medicaments de les alertes de seguretat, emeses per l'Agència Espanyola del Medicament, dins de l'àmbit de l'atenció primària. Està centrat en l'estudi de tres alertes de seguretat que aborden diferents aspectes de la prescripció: seguretat i fàrmacs preventius, seguretat i nous fàrmacs, i seguretat i fàrmacs tradicionals. La prescripció de medicaments, segons aquestes tres alertes seleccionades i avaluades, va millorar en resposta a les intervencions dutes a terme i, en conseqüència, es va reduir l'exposició als medicaments en la població del nostre àmbit d'influència. El disseny d'intervencions específiques per comunicar alertes de seguretat, com les que descriu aquest treball, pot millorar la seguretat dels pacients.



PREMI JOSEP M. PUJOL
a la millor tesi en català

UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI

[publicacions] urv